Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
im Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER AUSSCHEIDUNG VON ANTIBIOTIKA MIT DER MILCH NACH INTRAUTERINER APPLIKATION BEIM RIND

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingo F i e b i g e r
Tierarzt aus Pollnow

Berlin 1976

Journal-Nr. 895

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
im Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER AUSSCHEIDUNG VON ANTIBIOTIKA MIT DER MILCH NACH INTRAUTERINER APPLIKATION BEIM RIND

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingo F i e b i g e r

Tierarzt aus Pollnow

Berlin 1976

Journal-Nr. 895

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender des Fachbereichsrates: Prof. Dr. H.-H. Frey

Referent : Prof. Dr. H.J. Heidrich

Korreferent : Prof. Dr. F. Untermann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 30. November 1976

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATUROBERSICHT	6
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	58
3.1.	Versuchstiere	58
3.2.	Behandlung	58
3.3.	Probenahme	59
3.4.	Bakteriologische Untersuchung der Milchen	59
3.5.	Hemmstoffnachweis	61
3.6.	Versuchsergebnisse	63
4.	DISKUSSION	80
4.1.	Methodik	80
4.2.	Versuchsergebnisse	84
5.	SCHLUSSBEMERKUNGEN	97
6.	ZUSAMMENFASSUNG (SUMMARY)	98
7.	LITERATUROBERSICHT	102

1. EINLEITUNG

In der Ersten Verordnung des Reichsministers für Ernährung und Landwirtschaft und des Reichsministers des Inneren zur Ausführung des Milchgesetzes vom 15. Mai 1931 wurden im § 3 hinsichtlich des Lebensmittels Milch bestimmte, näher definierte Verbote zum Schutze der menschlichen Gesundheit ausgesprochen. Danach ist es nach Abs. 1, g insbesondere verboten, Milch von Kühen für andere zu gewinnen oder in den Verkehr zu bringen, die mit in die Milch übergehenden Arzneimitteln behandelt werden oder vor weniger als fünf Tagen behandelt worden sind. Dieses Verbot gilt grundsätzlich mengenunabhängig für d Ausscheidung von Arzneimitteln nach der Behandlung von Kühen, da vom Gesetzgeber eine Limitierung der Konzentration in der Milch nicht ausgesprochen wurde.

Weit über 10 Jahre fand das Verbot praktisch keine Beachtung, obwohl durch entsprechende Untersuchungen der Ausscheidungsnachweis mit der Milch für eine beträchtliche Zahl therapeutisch beim Rind angewendet Stoffe erbracht worden war (Zusammenstellung REUSSE, 1961; RASMUSSEN 1966). Die Ursache für die Sorglosigkeit mag darin zu suchen sein, daß weder Schädigungen der menschlichen Gesundheit noch Störungen be der technologischen Verarbeitung der Milch auffällig wurden.

Diese Situation änderte sich nachhaltig, nachdem die Antibiotika, zunächst Penicillin und danach die verschiedenen anderen antibiotisc Stoffe, in immer größerem Umfang in der Therapie auch beim Rind eing setzt wurden. Insbesondere war das bei den seit jeher zu bedeutenden wirtschaftlichen Schäden führenden Mastitiden des Rindes der Fall. Die hierbei praktizierte intrazisternale Applikation der Wirkstoffe - vorwiegend die Kombination Penicillin-Streptomycin, die auch heute noch das meistgebrauchte Mastitistherapeutikum ist - führte zur dire ten Kontamination der Milch im Euter selbst, deren Dauer vom antibiotischen Stoff selbst und besonders dessen galenischer Zubereitung abhängig war und in jedem Fall mehrere Tage anhielt. Das vorsätzlich Inverkehrbringen dieser kontaminierten Milch unter Nichtbeachtung de gesetzlichen Verbotes bereits vor Ablauf der geforderten Ausschluß-

frist von fünf Tagen nach der intrazisternalen Antibiotikaapplikation oder selten auch die unwissentliche Ablieferung kontaminierter Milch wegen der länger als fünf Tage anhaltenden Verweildauer einiger Antibiotikazubereitungen im Euter beziehungsweise wegen der wenig bekannten Ausscheidung antibiotischer Stoffe mit der Milch nach deren parenteralen Applikation, hatte erhebliche wirtschaftliche Schäden durch Herstellungsfehler bei den fermentierten Milchprodukten wie Sauerrahmbutter, Sauermilchzubereitungen, Käse u.a. über die Hemmung der dazu notwendigen Milchsäurekulturen zur Folge.

Da nach dem therapeutischen Einsatz von Antibiotika beim Menschen vermehrt toxische Nebenwirkungen wie Nerven- und Parenchymschäden, Irritationen des Verdauungsapparates, Hämopathien, Allergien u.a. auftraten, gewann das Problem von Antibiotikarückständen in Lebensmitteln tierischer Herkunft auch im Hinblick auf die Bedeutung für die menschliche Gesundheit besondere Beachtung. Das betrifft vorwiegend die durch Penicillin ausgelösten Allergien. Bis 5 % und mehr einmal mit Penicillin behandelte Menschen haben eine Penicillinallergie entwickelt, die schon durch so geringe Penicillinkonzentrationen von 0.003 I.E./ml Milch, wie sie um ein vielfaches mehr in der Milch antibiotikabehandelter Kühe vorhanden sind, ausgelöst werden können (TOLLE et al., 1968; 1971). Verbraucherschäden durch Rückstände anderer Antibiotika in Lebensmitteln tierischer Herkunft sind bisher eindeutig noch nicht nachgewiesen worden. Da sie jedoch nicht auszuschließen sind, wurden von der gemeinsamen Kommission der FAO und WHO als Toleranzgrenzen (= augenblicklich mögliche niedrigste analytische Nachweisgrenzen) folgende Höchstmengen für einige Antibiotika in Lebensmitteln festgesetzt.

Höchstmengen für einige Antibiotika in Milch, basierend auf den gegenwärtigen Nachweisgrenzen von Analysenmethoden der FAO, nach WHO-Report No. 430 (1969)

Streptomycin	0 - 0,2	ppm	Tetracyclin	0 - 0,1	ppm
Neomycin	0 - 0,15	"	Chlortetracyclin	0 - 0,02	"
Erythromycin	0 - 0,04	"	Oxytetracyclin	0 - 0,1	"
Oleandomycin	0 - 0,15	"	Chloramphenicol	0	
Spiramycin	0		Novobiocin	0 - 0,15	"
Tylosin	0		Bacitracin	0 - 1,2	I.E./ml
Penicillin	0 - 0,006	"	Polymyxin B	0 - 2,0	I.E./ml
Nystatin	0 - 1,1	"			

(nach GODGLÜCK u. SIEWERT, 1970)

Es muß uneingeschränkt als besonderes Verdienst der milchverarbeitenden Industrie erwähnt werden, daß frühzeitig schon eigeninitiativ durch fortwährende Aufklärung der Milchlieferanten und schließlich auch durch Einführung stichprobenweise durchgeführter Untersuchungen der angelieferten Milch auf Hemmstoffe, gegebenenfalls mit Maßregelungen unterschiedlicher Art, die Zurückhaltung antibiotikahaltiger Milch durch den Erzeuger wesentlich gefördert hat.

Beginnend mit dem Jahr 1972 fand das Rückstandsproblem, darunter auch das der Antibiotika, in Lebensmitteln tierischer Herkunft in Verordnungen einzelner Länder und in Bundesgesetzen besondere Berücksichtigung.

Am 27. September 1972 wurde in Bayern eine Verordnung über die Gütebezahlung der Anlieferungsmilch (Güteverordnung) erlassen. Neben anderen, für die Gütebezahlung der Milch herangezogenen Merkmalen ist monatlich durch eine Probe auch die Freiheit von Hemmstoffen zu ermitteln (§§ 1, 4 und 5). Als Nachweisverfahren ist der Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis, Stamm C 953, im Vergleich mit einem Penicillin-Standard von 0.008 I.E./ml Milch und einer hemmstofffreien Milch vorgeschrieben (Anlage 3 zur VO). Ähnliche Verordnungen bestehen in Schleswig-Holstein, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg.

Am 24. Mai 1973 wurde die Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe erlassen. In den in der Anlage verzeichneten Anforderungen an Rohmilch, die von Milcherzeugern unmittelbar an Verbraucher abgegeben wird, ist festgelegt, daß Stoffe mit antibiotischer Wirkung (Hemmstoffe) nicht nachweisbar sein dürfen. Als Nachweisverfahren werden bestimmt der Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis, Stamm C 953, oder der Agardiffusionstest mit dem gleichen Keim unter Verwendung von Testblättchen oder Teststernen.

Am 18. Dezember 1973 wurde die Verordnung zur Änderung der Ausführungsbestimmungen A über die Untersuchung und gesundheitspolizeiliche Behandlung der Schlachttiere und des Fleisches bei Schlachtungen im Inland erlassen. Der § 20 bestimmt, daß an Gewebeproben von etwa 1 % der geschlachteten Tiere insbesondere Untersuchungen auf Stoffe mit

antimikrobieller Wirkung (Hemmstoffe) durchzuführen sind. Für den Nachweis wurde das Agardiffusionsverfahren mit Testblättchen bekannter Penicillin- und Streptomycinkonzentration und dem Testkeim Bac. subtilis, Stamm BGA, angeordnet (Anlage 4 zur VO).

Am 5. Juni 1974 erschien das Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Im § 10 a, Abs. 1 wird den Arzneimittelherstellern vorgeschrieben, für die Therapeutika, die bei den der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren angewendet werden, die Zeitdauer anzugeben, innerhalb derer mit Rückständen in den Lebensmitteln gerechnet werden muß (Wartezeit). In anderen, besonders definierten Fällen (z.B. Herstellung von Arzneimitteln in tierärztlichen Hausapotheken), ist die Wartefrist auf fünf Tage festgesetzt.

Am 15. August 1974 wurde dann das Gesetz zur Neuordnung und Bereinigung des Rechts im Verkehr mit Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen (Gesetz zur Gesamtreform des Lebensmittelrechts) veröffentlicht. Danach ist es verboten, vom Tier gewonnene Lebensmittel gewerbsmäßig in den Verkehr zu bringen, wenn in oder auf ihnen Stoffe mit pharmakologischer Wirkung oder deren Umwandlungsprodukte vorhanden sind (§ 15, 1), die durch Rechtsverordnungen festgesetzte Höchstmengen überschreiten (§ 15, 3, 1 a). Ferner ist festgelegt, daß das Bundesgesundheitsamt eine amtliche Sammlung von Verfahren zur Probenahme und Untersuchung von Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen veröffentlicht, die laufend auf dem neuesten Stand zu halten ist (§ 35).

Bisher ist eine Rechtsverordnung hinsichtlich der Festsetzung tolerierter Höchstmengen von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung und deren Umwandlungsprodukten nicht erlassen worden. Auch eine amtliche Sammlung von Verfahren zur Probenahme und Untersuchung von Lebensmitteln wurde bisher nicht veröffentlicht.

Demnach sind bisher definierte Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Hemmstoffen nur in den Güteverordnungen für Milch, in der Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe und in der Verordnung zur Änderung der Ausführungsbestimmungen A zum Fleischbeschaugesetz gesetzlich festgelegt worden.

Während nach intrazisternaler Applikation pharmakologisch wirksamer Stoffe in das Euter von Kühen eine Kontamination der anschließend ermolkenen Milch in jedem Fall gegeben ist und hier nur deren Dauer festzustellen wäre, muß im Hinblick auf die gesetzlichen Bestimmunger auch der Frage nachgegangen werden, ob bei Rindern auf anderem Wege zugeführte Therapeutika - oral, parenteral, uterin - in das Euter übergehen und so die Milch kontaminieren.

In den folgenden Untersuchungen sollte überprüft werden, ob nach praxisüblicher intrauteriner Applikation von antibiotischen Substanze Hemmstoffe in der Milch auftreten. Von den in der Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe empfohlenen Verfahren Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis und Agardiffusionstest mit dem gleichen Keim wurde dem letzteren der Vorzug gegeben. Nach Reihenuntersuchungen von MAECK (1969) sind antibiotisch wirkende Therapeutika in der Milch mittels Bac. stearothermophilus var. calidolactis unter Verwendung von Brillantschwarz als Redoxindikator nicht mit genügender Sicherheit zu kontrollieren. ZAADHOF et a (1975) verglichen bei ihren Untersuchungen von 17 121 Anlieferungsmilchproben auf Vorhandensein von Hemmstoffen den Brillantschwarz-Reduktionstest und den Agardiffusionstest beide mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis. Mit dem ersten Verfahren konnten nur 2,1 % der Proben, mit dem zweiten Verfahren dagegen 5,1 % als positiv beurteilt werden.

2. LITERATUROBERSICHT

Berichte über die Kontamination der Milch von Kühen nach intrauteriner Applikation pharmakologisch wirksamer Substanzen, wie sie praxisüblich in der Therapie oder Prophylaxe uteriner Störungen eingesetzt werden, sind, wie die folgende Zusammenstellung aller bisherigen Untersuchungen zeigt, relativ spärlich.

LIVONI et al. (1950) applizierten zum ersten Mal im Rahmen ihrer Untersuchungen über die Ausscheidung von Penicillin mit der Milch nach intramammärer und parenteraler Verabfolgung auch intrauterin an eine Kuh im zweiten Monat der Gravidität 1.5 Mio I.E. Penicillin, aufgeschwemmt in 200.0 ml destilliertem Wasser. Die Überprüfung der Milch des Versuchstieres auf Hemmstoffe mit dem Säuerungstest mit Säureweckerkulturen "Flora Danica" - Odense ergab nur 12 Stunden nach der Applikation eine der Kontrollmilch gegenüber verminderte Säuerung, die allerdings im Bereich der normalen Fehlergrenze lag.

KENDRICK und PIER (1960) verabfolgten an 14 Kühe, davon 12 im Diöstrus und zwei im Östrus, Antibiotika intrauterin in Dosierungen, wie sie bei Endometritiden üblich sind.

Die Tiere erhielten

1 Mio I.E. Penicillin + 1.0 g Dihydrostreptomycin
in 20.0 ml sterilem Wasser,
500 000 I.E. Penicillin + 0.5 g Dihydrostreptomycin
in 20.0 ml sterilem Wasser,
100.0 mg Oxytetracyclin in 10.0 ml sterilem Wasser.

Die Untersuchungen auf Ausscheidung von Antibiotika mit der Milch erfolgten im Agardiffusionsverfahren mit der Blättchenmethode unter Verwendung von Bac. subtilis als Testkeim nach der Beschreibung durch ARRET und KIRSHBAUM (1959). Der Test erfaßt Penicillin bis 0.5 I.E./ml Milch, auch anderer Antibiotika, deren Hemmungsgröße aber noch nicht bestimmt wurde.
Durch die vorliegenden Untersuchungen konnten in keinem Versuch Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden.

PROUTY (1961) instillierte bei 11 laktierenden Kühen intrauterin Penicillin allein und in Kombination mit Streptomycin. Es erhielten

1. 2 Kühe je 5000 I.E. Procain-Penicillin G auf Ölbasis/pound Körpergewicht
2. 3 Kühe je 5000 I.E. Procain-Penicillin G auf Ölbasis + 5.5 mg Dihydrostreptomycin/pound Körpergewicht
3. 3 Kühe 1 Mio I.E. Procain-Penicillin G wässerige Suspension/ Tier
4. 3 Kühe 1 Mio I.E. Procain-Penicillin G wässerige Suspension + 1 g Dihydrostreptomycin/Tier

Die Untersuchungen auf Ausscheidung von Penicillin mit der Milch erfolgten im Agardiffusionsverfahren mit der Zylindermethode unter Verwendung von Sarcina lutea ATTC, Stamm 9341 (GROVE u. RANDALL, 1955) im 12-Stundenabstand bis zur 72. Stunde. Die Nachweisgrenze für Penicillin liegt bei 0.005 I.E./ml Milch.

Folgende Ausscheidungswerte in der Milch wurden ermittelt:

zu 1. Kühe 1 und 2, Höchstwerte 0.2 und 0.04 I.E./ml nach 12 Stunden, Ausscheidungsende mit 0.006 und 0.006 nach 48 und 24 Stunden,

zu 2. Kühe 1, 2 und 3, Höchstwerte 0.013, 0.028 und 0.027 I.E./ml nach 12 Stunden, Ausscheidungsende mit 0.009, 0.007 und 0.008 nach 36, 48 und 36 Stunden,

zu 3. Kühe 1, 2 und 3, Höchstwerte 0.006, 0.008 und 0.01 I.E./ml nach 24, 36 und 24 Stunden (1. Nachweis nach 24 Stunden), Ausscheidungsende 48, 36 und 36 Stunden,

zu 4. Kühe 1, 2 und 3, Höchstwerte 0.008, 0.009 und 0.018 I.E./ml nach 24, 36 und 24 Stunden (= 1. Nachweis), Ausscheidungsende mit 0.009, 0.009 und 0.011 nach 48, 48 und 36 Stunden.

CANNON et al. (1962) infundierten 12 Kühen jeweils 1 Mio I.E. K-Penicillin G in wässeriger Aufschwemmung intrauterin. Zehn Tiere befanden sich etwa zehn Tage nach der Geburt, zwei Tiere in der Brunst. Zur

Überprüfung der Milch auf Penicillingehalt benutzten sie das Agardiffusionsverfahren mit der Zylindermethode unter Verwendung von Sarcina lutea als Testkeim (KIRSHBAUM et al., 1960). Die Nachweisgrenze für Penicillin mit dieser Methode lag bei ungefähr 0.0063 I.E./ml Milch.

Bei zwei der 12 Versuchstiere konnte Penicillin in der Milch nicht nachgewiesen werden. Bei den anderen 10 Tieren fanden sich innerhalb 3 bis 7 Stunden zwischen 0.000 und 0.031, im Mittel 0.012 I.E. (75.0 % positive Proben), nach 17 bis 21 Stunden zwischen 0.000 und 0.011, im Mittel 0.004 I.E. (41.7 % positive Proben) und nach 27 bis 31 Stunden zwischen 0.000 und 0.007, im Mittel 0.001 I.E. Penicillin/ml Milch (16.7 % positive Proben). Danach war Penicillin nicht mehr nachweisbar.

In entsprechenden Vergleichen konnten sie zeigen, daß die Dauer der Penicillinausscheidung über die Milch weder mit dem Körpergewicht, noch mit der Milchleistung, noch mit den Milchfettprozenten signifikant korreliert waren.

HENNIGSON et al. (1963) untersuchten die Milch von 25 Kühen mit Milchleistungen zwischen ca 10 und 35 Litern vom 35. bis 180. Tag der Laktationsperiode auf Hemmstoff nach der intrauterinen Applikation von

- 600 000 I.E. Procain-Penicillin G und 1 g Dihydrostreptomycin in 5.0 ml wässeriger Suspension/10 Tiere während des Oestrus
- 0.2 %iger wassermischbarer Furacinlösung 60 - 90 ml und einem wasserlöslichen 0.4 %igem Furacinsuppositorium intravaginal und anschließend nochmals wöchentlich je ein Furacinsuppositorium intravaginal für drei Wochen/10 Tiere 30 - 60 Tage post partum
- je drei 0.4 %ige Furacinsuppositorien innerhalb von drei Wochen, 3 mal in der Woche intravaginal/5 Tiere 30 - 60 Tage post partum.

Die Penicillinausscheidung wurde im Vergleich gegenüber Blättchen mit bekanntem Gehalt von 0.05 I.E. gemessen.

Als Nachweismethode für Furacin diente das Agardiffusionsverfahren als Blättchentest mit Bac. subtilis als Testkeim (SILVERMANN u. KOSIKOWSKI, 1952). Mit dieser Methode ist Furacin bis zu einem Grenzwert von 0.03 mg/ml Milch feststellbar (HENNIGSON, 1961).

Durch die Untersuchungen konnte weder Furacin noch Penicillin in der Milch der behandelten Tiere nachgewiesen werden.

PAAR et al. (1964) überprüften die Milchausscheidung nach intramammärer, intramuskulärer, intravenöser, oraler und intrauteriner Applikation verschiedener handelsüblicher Sulfonamidpräparate. Der Sulfonamidnachweis erfolgte, abweichend von dem üblichen Vorgehen nach BRATTON und MARSHALL (1938), nach einer selbst entwickelten, empfindlicheren Methode mittels des Spectrophotometers "BECKMANN DU".

Die intrauterine Infusion bei 13 Kühen erfolgte mit einer Mischung von 66.0 g Sulfanilamid und 10.0 g Sulfathiazol. Die Milchausscheidung schwankte individuell in weiten Grenzen, die kürzeste betrug fünf, die längste 45 Stunden, gerechnet vom ersten Melken nach der Behandlung. In der Milch des ersten Melkens fünf bis sechseinhalb Stunden bei sechs Kühen bzw. 14 Stunden bei sieben Kühen nach der intrauterinen Behandlung betrug der Sulfonamidgehalt 4.9 bis 25.7 ppm.

Mitteilungen über den uterinen Status der Versuchskühe und das Volumen des intrauterinen Infuses erfolgten nicht.

SETTERGREN und THORÉN (1966) bestimmten die Milchausscheidung von Penicillin und Streptomycin bei vier Kühen in Mehrfachversuchen nach intrauteriner Applikation. Sie benutzten 1.0 Mio I.E. Benzyl-Penicillin in wässeriger Aufschwemmung 10.0 ml, 1.0, 1.5 bzw. 2.0 g Dihydrostreptomycin wässerig, jeweils 10.0 ml und eine Kombination von 500 000 I.E. Benzyl-Penicillin-Procain und 1.0 g Dihydrostreptomycin in öliger Suspension 20.0 ml.

Der klinische Status des Uterus war bei einem Tier (6 Monate post partum) normal, bei den anderen drei Tieren (14 Tage bis zu einem Monat post partum) bestand eine unvollständige Uterusinvolution mit katarrhalisch-hämorrhagischem Ausfluß.

Der Hemmstoffnachweis erfolgte mittels der Bromkresolpurpur-Reduktionsprobe unter Verwendung von Sc. thermophilus als Testkeim. Die Nachweisgrenze für Penicillin liegt bei 0.02 I.E., für Streptomycin bei 10 µg.

Penicillin konnte bei einem Tier bis vier Stunden in einer Menge von 0.02 bis 0.04 I.E./ml Milch, bei einem zweiten Tier bis 12 Stunden nach der Applikation in einer Menge von 0.02 bis 0.04 I.E./ml Milch, danach bis 36 Stunden in Spuren festgestellt, Streptomycin erst nach der Dosierung von 2.0 g bis zu 12 Stunden in Spuren nachgewiesen werden. Nach der Applikation der Penicillin-Streptomycin-Kombination enthielten die Milchproben bis zu acht Stunden 0.02 bis 0.04 I.E. Hemmstoffe, bezogen auf Penicillin.

Die längste Ausscheidungszeit war bei der Kuh mit dem gesunden Uterus im 6. Laktationsmonat zu beobachten.

Die gleichzeitige Untersuchung des Serums ergab nur bei einem Tier nach der Applikation der Penicillin-Streptomycin-Kombination einmalig einen positiven Befund von > 0.04 I.E./ml.

MIETH und WILKE (1966) untersuchten an 24 Kühen nach intrauteriner Antibiotikaapplikation zur Infektionsprophylaxe bzw. zur Behandlung von Puerperalstörungen die Hemmstoffausscheidung in der Milch. Es wurden 3 mal im Abstand von drei Tagen in zwei Fällen auch nur 1 mal verabfolgt je

1. 2.0 g Chlortetracyclin-HCl, 2 Tiere.
2. 0.5 Mega I.E. Penicillin G + 0.5 g Dihydrostreptomycin + 12.5 g Sulfonamid, 4 Tiere.
3. 1.6 Mega I.E. Penicillin G + 1.6 g Dihydrostreptomycin + 20.0 g Sulfonamid, 2 Tiere.
4. 0.8 Mega I.E. Penicillin G + 0.8 g Dihydrostreptomycin + 10.0 g Sulfonamid, 2 Tiere.
5. 2.5 g Oxytetracyclin-HCl, 2 Tiere.
6. 2.5 g Tetracyclin, 2 Tiere.

7. 2.0 g Oxytetracyclin-HCl, 3 Tiere.
8. 1 Mega I.E. Penicillin G + 1.0 g Streptomycin + 20.0 g Sulfonamid, 2 Tiere.
9. 2.5 Mega I. E. Penicillin G + 2.5 g Streptomycin + 50.0 g Sulfonamid, 2 Tiere.
10. 0.6 Mega I.E. Penicillin G + 0.6 g Dihydrostreptomycinsulfat + 15.0 g Sulfonamid, 2 Tiere.

Die Untersuchung der Milchproben (Sammelgemelk) erfolgte mittels des Agardiffusionsverfahrens mit Blättchen. Als Testkeim diente eine Staphylokokken-Kultur SG 511.

Nach der Applikation der angeführten Präparate konnten in keinem Fall Hemmstoffe nachgewiesen werden.

MILLER und ROUSE (1970) untersuchten Blut, Milch und Harn von gesunden laktierenden Kühen mit normalen Östruscyclen $^1/_2$, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach intrauteriner Applikation von Sulfamethazin, Sulfamerazin, Sulfapyridin, Sulfathiazol, Sulfanilamid und Sulfacetamid in Gesamtdosen von 107 mg oder 214 mg/kg Körpergewicht mit der Methode nach BRATTON und MARSHALL (1938). Alle Sulfonamide konnten in Plasma, Milch und Harn nachgewiesen werden. Nach einer intrauterinen Dosis von 107 mg/kg Körpergewicht in einer 25 %igen Lösung von Sulfamerazin betrug die höchste Sulfonamidkonzentration im Plasma 23.3 mg/100 ml und in der Milch 5.23 mg/100 ml, nach Applikationen von Sulfacetamid 1.5 mg/100 ml im Plasma und 0.4 mg/100 ml Milch. Im Harn war innerhalb 24 Stunden $^1/_3$ der applizierten Dosis nachweisbar. Nach den Untersuchungen schienen die Uteri im Prooestrus und Oestrus mehr Sulfonamide zu resorbieren als im Postoestrus oder Anoestrus.

Genauere Angaben sind nicht möglich, da die Ergebnisse der Untersuchungen nur als Kurzreferat eines Vortrages publiziert wurden.

SIMEZKIJ (1972) überprüfte Blut und Milch von 78 Kühen mit Endometritiden nach der intrauterinen Applikation von Penicillin, Streptomycin und

Tricillin (Kombination je Dosis 400 000 I.E. Penicillin, 500 000 I.E. Streptomycin, 5 g Streptozid) auf Hemmstoffe mit dem Agardiffusionstest (Testkeim nicht angegeben).

Hinsichtlich der Ausscheidung mit der Milch konnte festgestellt werden:

P e n i c i l l i n	
250 000 I.E. / Wasser	negativ
250 000 I.E. / Lebertran	negativ
500 000 I.E. / Wasser	negativ
500 000 I.E. / Lebertran	negativ
1 Mio I.E. / Wasser	Spuren bis zu 6 Stunden, 20 % der Tiere
1 Mio I.E. / Lebertran	Spuren bis zu 6 Stunden, 50 % der Tiere
S t r e p t o m y c i n	
250 000 I.E. / Wasser	negativ
250 000 I.E. / Lebertran	negativ
500 000 I.E. / Wasser	Spuren bis zu 6 Stunden, 20 % der Tiere
500 000 I.E. / Lebertran	Spuren bis zu 6 Stunden, 20 % der Tiere
1 Mio I.E. / Wasser	Spuren bis zu 12 Stunden
1 Mio I.E. / Lebertran	Spuren bis zu 6 Stunden
T r i c i l l i n	
1 Dosis / Substanz	
Penicillin	negativ
Streptomycin	negativ
1 Dosis / Wasser	
Penicillin	negativ
Streptomycin	Spuren bis zu 6 Stunden

Eine Untersuchung auf Streptozid (chemische Bezeichnung nicht angegeben!) erfolgte nicht.

Bei der Überprüfung des Blutes ergaben sich, mit Ausnahme der Penicillindosierung von 250 000 I.E./Wasser bzw. Lebertran, in jedem Fall bis zu 30 Stunden nach der intrauterinen Applikationen positive Hemmstoffbefunde.

UHLIG (1973) bestimmte die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten mit der Milch nach intrauteriner Verabreichung in 191 Versuchen, teilweise nach einer gewissen Wartefrist mehrfach an den gleichen Kühen im Puerperium (121 Versuche), im Östrus (26 Versuche) und im Diöstrus (44 Versuche). Folgende Penicilline wurden verwendet

Puerperalkühe
Na-Penicillin G
K -Penicillin G
Procain-Penicillin G
in Dosierungen von 1, 5, 15 und 30 Mio I.E. in 10, 15, 45 und 90 ml wässerigem oder öligem Vehikel
und als Trockensubstanz in einer Dosierung von 5 Mio I.E. in Gelatinekapseln.

Benzyl-Penicillin
zusätzlich noch in Dosierungen von 250 000 und 500 000 I.E./ wässerig und ölig.

Östruskühe
Benzyl-Penicillin
in wässerigem oder öligem Vehikel in gleicher Dosierung wie bei Puerperalkühen.

Diöstruskühe
gleiches Penicillin und gleiche Dosierung wie bei Östruskühen.

Die Untersuchung auf Penicillinausscheidung wurde in Viertelgemelken 2, 4, 8, 12, 16, 24, danach alle weiteren 12 Stunden durchgeführt, bis in zwei Gemelken kein Hemmstoff mehr nachweisbar war. Als Nachweismethode diente das Agardiffusionsverfahren in Form des Lochtestes mit Bacillus subtilis ATCC 6633 als Testkeim. Die Nachweisgrenze lag bei 0.025 I.E. Penicillin/ml Milch.

Die Utersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

A. PUERPERALKOHE

Na- bzw. K-Penicillin G

1. Substanz in Gelatinekapseln

5 Mio I.E., 5 Kühe.

Höchstwert zwischen 0.1 und 0.7 I.E./ml nach 4 bis 8 Stunden. Ausscheidungsdauer zwischen 12 und 24 Stunden.

2. Wässerige Suspension

1 Mio I.E., 3 Kühe.

2 Kühe keine Ausscheidung, 1 Kuh nach 8 Stunden 0.026 I.E./ml.

5 Mio I.E., 5 Kühe.

4 Kühe Höchstwerte zwischen 0.12 und 0.27 I.E./ml nach 4 bis 8 Stunden, Ausscheidungsdauer zwischen 16 und 24 Stunden.

1 Kuh Höchstwert 0.086 I.E./ml nach 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden.

15 Mio I.E., 5 Kühe.

5 Kühe Höchstwerte zwischen 0.16 und 0.98 I.E./ml nach 4 bis 8 Stunden, bei 2 Tieren nach 36 Stunden noch Hemmstoffspuren.

30 Mio I.E., 3 Kühe.

2 Kühe Höchstwerte 0.76 und 0.98 I.E./ml nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 bis 36 Stunden.

1 Kuh Höchstwert 3.9 I.E./ml, Ausscheidungsdauer 48 Stunden, in einem Viertel 60 Stunden.

3. Ölige Suspension

1 Mio I.E., 5 Kühe.

2 Kühe Höchstwerte 0.052 bzw. 0.14 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.

1 Kuh Höchstwert 0.7 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden.

1 Kuh keine Ausscheidung.

5 Mio I.E., 7 Kühe.
6 Kühe Höchstwerte zwischen 0.028 bis 0.14 I.E./ml nach 4 bis 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 12 bis 24 Stunden.
1 Kuh keine Ausscheidung.

15 Mio I.E., 3 Kühe.
2 Kühe Höchstwerte 1.1 bzw 0.25 I.E./ml nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.
1 Kuh Höchstwert 0.54 nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden,

30 Mio I.E., 3 Kühe.
1 Kuh Höchstwert 6.8 I.E./ml nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.
2 Kühe Höchstwerte 0.16 bzw. 0.49 I.E./ml nach 8 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.

Procain-Penicillin G

1. Substanz in Gelatinekapseln.
5 Mio I.E., 5 Kühe.
Höchstwerte zwischen 0.06 und 0.58 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 12 bis 24 Stunden (1 mal nach 36 Stunden Spuren).

2. Wässerige Suspension
1 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 2 Kühe nach 4 Stunden nur Spuren,
1 Kuh 0.27 I.E./ml 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden.

5 Mio I.E., 6 Kühe.
Höchstwerte 0.076 - 0.2 I.E./ml nach 8 bis 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 12 bis 24 Stunden.

15 Mio I.E., 4 Kühe.
Höchstwerte zwischen 0.08 und 0.58 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 12 und 16 Stunden nur Spuren.

30 Mio I.E., 4 Kühe.
Bei 3 Kühen Höchstwerte zwischen 0.2 und 1.3 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 36 bis 60 Stunden.
Bei 1 Kuh Höchstwert 5.4 I.E./ml nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden.

3. Ölige Suspension

1 Mio I.E., 5 Kühe.

4 Kühe keine Ausscheidung. 1 Kuh Höchstwert 0.2 I.E./ml nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden (nur noch Spuren).

5 Mio I.E., 5 Kühe.

Höchstwerte zwischen 0.19 und 1.7 I.E./ml nach 4 bis 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 8 bis 16 Stunden.

15 Mio I.E., 4 Kühe.

Bei 3 Kühen Höchstwerte 1.2 bis 2.0 I.E./ml nach 8 bis 12 Stunden. Bei 1 Kuh Höchstwert von 0.58 I.E./ml nach 36 Stunden, gleichzeitig Endausscheidung.

30 Mio I.E., 4 Kühe.

Bei 3 Kühen Höchstwerte zwischen 0.08 und 2.8 I.E./ml nach 4 bis 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 bis 36 Stunden. Eine Kuh Höchstwert 9.9 I.E./ml nach 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 36 Stunden.

Benzyl-Penicillin-Ester

1. Substanz in Gelatinekapseln

5 Mio I.E., 5 Kühe.

Höchstwerte 2.7, 4.6, 6.2, 11.0 und 21.0 I.E./ml nach 4, 8, 4, 8 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer bis auf einmal 36 Stunden immer 24 Stunden.

2. Wässerige Suspension

250 000 I.E., 3 Kühe.

Höchstwerte 0.06, 0.15 und 0.27 I.E./ml nach 4, 2 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 4, 8 und 8 Stunden.

500 000 I.E., 3 Kühe.

Höchstwerte 0.32, 1.0 und 1.4 I.E./ml nach jeweils 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 8 und zweimal 16 Stunden.

1 Mio I.E., 3 Kühe.

Höchstwerte 0.42, 0.58 und 0.7 I.E./ml nach jeweils 2 Stunden, Ausscheidungsdauer jeweils 12 Stunden.

5 Mio I.E., 6 Kühe.
Höchstwerte 0.58, 2.2, 5.5, 5.4, 9.4 und 33.0 I.E./ml nach 8, 2, 4, 2, 4 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 4 mal 24 und je 1 mal 16 und 36 Stunden.

15 Mio. I.E., 2 Kühe.
Höchstwerte je 23.0 I.E./ml nach 2 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer jeweils 24 Stunden.

30 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 8.2, 11.0 und 40.0 I.E./ml nach 2 mal 2 und 1 mal 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 60, 24 und 36 Stunden.

3. Ölige Suspension
250 000 I.E., 3 Kühe.
Höchste Ausscheidung 0.11, 0.27 und 0.96 I.E./ml nach 4, 2 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 8, 12 und 8 Stunden.

500 000 I.E., 3 Kühe.
Höchste Ausscheidung 0.22, 0.35 und 0.4 nach 4, 2 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 8, 12 und 12 Stunden.

1 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchste Ausscheidung 0.35, 0.6, 0.88 I.E./ml nach jeweils 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.

5 Mio I.E., 5 Kühe.
Höchste Ausscheidung 1.7, 0.35, 0.88, 2.1, 23.0 I.E./ml nach 4, 4, 4, 8 und 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 16, 16, 16, 24 und 24 Stunden.

15 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchste Ausscheidung 31.0, 33.0, 44.0 I.E./ml nach 4, 4 und 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 2 mal 24 und 1 mal 36 Stunden.

30 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchste Ausscheidung 66.0, 61.0, 80.0 I.E./ml nach 4, 4 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 36, 72 und 24 Stunden.

B. ÖSTRUSKÜHE

Benzyl-Penicillin-Ester

1. Wässerige Suspension
250 000 I.E., 4 Kühe.
Höchstwerte zwischen 0.15 und 0.25 I.E./ml nach 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 8 bis 16 Stunden.

500 000 I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte zwischen 0.23 und 0.39 I.E./ml nach 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 12 Stunden.

1 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 0.23, 0.35 und 1.1 I.E./ml nach 2, 2 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 12, 8 und 16 Stunden.

5 Mio I.E., 6 Kühe.
Höchstwerte 0.6 (!), 5.0, 9.4, 12.0, 14.0 und 23.0 I.E./ml nach 24, 36, 36, 16, 36, 24 Stunden, Ausscheidungsdauer 24, 36, 36, 16, 36 und 24 Stunden.

15 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 3.5, 4.6 und 21.0 I.E./ml nach 4, 2 und 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 24, 16 und 24 Stunden.

20 Mio I.E., 1 Kuh.
Höchstwert 26.0 I.E./ml nach 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 16 Stunden.

30 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwert 18.0, 38.0 und $>$ 100.0 I.E./ml nach 2, 4 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 24, 36 und 48 Stunden.

Procain-Penicillin G

1. Wässerige Suspension
5 Mio I.E., 1 Kuh.
Keine Ausscheidung.

15 Mio I.E., 1 Kuh.
Keine Ausscheidung.

30 Mio I.E., 1 Kuh.
Höchstwert 0.1 I.E./ml nach 16 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 Stunden.

C. DIÖSTRUSKÜHE

Benzyl-Penicillin-Ester

1. Wässerige Suspension
250 000 I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 0.062, 0.13 und 0.23 I.E./ml nach 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 8, 8 und 12 Stunden.

500 000 I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 0.39, 0.68 und 1.4 I.E./ml nach 2, 4 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 16, 16 und 24 Stunden.

1 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 2.0, 2.4 und 4.2 I.E./ml nach 4, 2 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 16, 24 und 24 Stunden.

5 Mio I.E., 5 Kühe.
Höchstwerte 7.0, 9.4, 10.0, 11.0 und 11.0 I.E. nach 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 3 mal 24 Stunden, 2 mal 36 Stunden.

15 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 8.8, 13.0 und $>$ 100.0 I.E./ml nach 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 48, 48 und 24 Stunden.

30 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 14.0, 14.0 und $>$ 100.0 I.E./ml nach 4, 4 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 48, 24 und 48 Stunden.

2. Ölige Suspension
250 000 I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 0.045, 0.88 und 0.11 nach 4, 2 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 4, 8 und 8 Stunden.

500 000 I.E., 4 Kühe.
Höchstwerte 0.1, 0.17, 0.18 und 1.6 I.E./ml nach jeweils 2 Stunden, Ausscheidungsdauer jeweils 16 Stunden.

1 Mio I.E., 5 Kühe.
Höchstwerte zwischen 0.25 und 0.35 I.E./ml nach 2 und 4 Stunden. Ausscheidungsdauer 16 Stunden.

5 Mio I.E., 5 Kühe.
Höchstwerte 0.56, 0.84, 1.3, 1.4 und 3.0 I.E./ml nach 4, 8 und weiteren jeweils 4 Stunden, Ausscheidungsdauer 3 mal 24, 1 mal 36 und wieder 24 Stunden.

15 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 6.0, 6.2 und 12.0 I.E./ml nach 8, 4 und 8 Stunden, Ausscheidungsdauer 24, 48 und 24 Stunden.

30 Mio I.E., 3 Kühe.
Höchstwerte 3.3, 18.0 und 58.0 I.E./ml nach 24, 4 und 12 Stunden, Ausscheidungsdauer 36, 48 und 48 Stunden.

Procain-Penicillin G

1. Wässerige Suspension
   5 Mio I.E., 3 Kühe.
   Bei einem Tier keine Ausscheidung. Bei den beiden anderen Kühen Höchstwerte 0.23 und 0.64 I.E./ml nach 4 und 2 Stunden, Ausscheidungsdauer 24 und 16 Stunden.

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen über die Ausscheidung von Penicillin mit der Milch nach intrauteriner Applikation ergab sich:

1. Intrauterin verabfolgtes Penicillin wird in der Regel mit der Milch ausgeschieden.
2. Höhe und Dauer der Ausscheidung sind abhängig von der Penicillinart, der Art des Vihikels und der applizierten Dosis.
3. Die Ausscheidungshöhe nimmt von Na- bzw. K-Penicillin G über Procain-Penicillin G zu Benzyl-Penicillin-Ester zu.

4. Penicilline in wässeriger Suspension und in Substanz werden länger und in höherer Konzentration ausgeschieden als in öliger Suspension.
5. Die Ausscheidungsdauer beträgt, auch bei der höchsten Dosierung von 30 Mio I.E. nicht über 48 Stunden (2 Ausnahmen mit 60 und 72 Stunden).
6. Eine Abhängigkeit der Ausscheidungshöhe und Ausscheidungsdauer vom Zykluszustand - Puerperium, Östrus, Diöstrus - ist nicht festzustellen.

MAURER-SCHWEIZER (1973) überprüfte die Milch von 81 Kühen, die aus unterschiedlichen Indikationen postpartal intrauterin mit verschiedenen praxisüblichen Medikamenten behandelt wurden, auf den Gehalt an Hemmstoffen. Für den Hemmstoffnachweis wurde das Agardiffusionsverfahren als Lochtest mit Bacillus subtilis ATCC 6633 als Testkeim angewendet. Die Nachweisgrenze für Penicillin liegt bei 0.025 I.E./ml Milch.

Folgende Medikamente wurden appliziert:

- Chloramphenicol 1 g/5ml Suspension + Sulfonamid (Supronal) 3 g/15 ml Emulsion. 11 Tiere.
- Oxytetracyclin + Polymyxin B (Terramycin) 600 mg + 200 000 I.E./ 20 ml Suspension. 10 Tiere.
- Chloramphenicol 1 g + 200 000 I.E. Polymyxin + 750 mg Sulfonamid + 50 mg Prednisolon (Jectamam)/50 ml Suspension. 4 Tiere.
- Chloramphenicol 2 g + 400 000 I.E. Polymyxin + 1.5 g Sulfonamid + 100 mg Prednisolon (Jectamam)/100 ml Suspension. 3 Tiere.
- Chloramphenicol 4 g + 800 000 I.E. Polymyxin + 3 g Sulfonamid + 200 mg Prednisolon (Jectamam)/200 ml Suspension. 3 Tiere.
- Chlortetracyclin 500 mg + Chloramphenicol 300 mg + Dihydrostreptomycin-Sulf., 1.3 g + 6 g Sulfonamide + 2 g proteolytische Fermente (Criseometrin)/2 Obletten. 5 Tiere.

- Chlortetracyclin 750 mg + Chloramphenicol 450 mg + Dihydrostreptomycin-Sulf., 1.95 g + 9 g Sulfonamide + 3 g proteolytische Fermente (Criseometrin)/3 Obletten. 5 Tiere.
- Chloramphenicol 1 g + Tetracyclin 1 g + Sulfonamid 10 g (Leukomycin-M)/2 Stäbe. 5 Tiere.
- Chloramphenicol 1,5 g + Tetracyclin 1.5 g + Sulfonamid 15 g (Leukomycin-M)/3 Stäbe. 5 Tiere.
- Chlortetracyclin 1 g + Chloramphenicol 1 g + Sulfonamid 6 g (Generic)/2 Stäbe. 5 Tiere.
- Chlortetracyclin 1.5 g + Chloramphenicol 1.5 g + Sulfonamid 9 g (Generic)/3 Stäbe. 5 Tiere.
- Benzyl-Penicillin 1.5 Mio I.E. + Carbamoyl-Chinoxalin-Basis 6.75 g (Tardomyocel)/3 Stäbe. 6 Tiere.
- Benzyl-Penicillin 3 Mio I.E. + Carbamoyl-Chinoxalin-Basis 13.5 g (Tardomyocel)/6 Stäbe. 6 Tiere.
- Benzyl-Penicillin 5 Mio I.E. + Carbamoyl-Chinoxalin-Basis 12.25 g (Tardomyocel)/5 Stäbe. 6 Tiere.

Mit Ausnahme des Kombinationspräparates Benzyl-Penicillin und Carbamoyl-Chinoxalin-Basis konnten nach der intrauterinen Applikation der anderen Medikamente keine Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden.

Die intrauterine Applikation von Benzyl-Penicillin und Carbamoyl-Chinoxalin-Basis ergab

- nach 1.5 Mio I.E. + 6.75 g = 3 Stäbe bei 4 Tieren keine Hemmstoffausscheidung mit der Milch. Bei zwei Tieren war nur in der zweiten Melkzeit Hemmstoff nachweisbar, bei dem einen Tier in <0.025 und bei dem anderen in 0.057 I.E./ml Milch penicillin-äqualenten Konzentrationen
- nach 3.0 Mio I.E. + 13.5 g = 6 Stäbe bei einer Kuh zwei Melkzeiten je <0.025 I.E./ml, bei 4 Kühen 3 Melkzeiten in <0.025 - 0.032 - <0.025 I.E./ml, in <0.025 - 0.076 - 0.044 I.E./ml,

< 0.025 - 0.057 - 0.025 I.E./ml, 0.086 - 0.66 - < 0.025 I.E./ml und bei einer Kuh vier Melkzeiten in < 0.025 - 0.042 - 0.030 - < 0.025 I.E./ml Milch penicillin-äquivalenten Konzentrationen

- nach 5 Mio I.E. + 12.25 g = 5 Stäbe bei zwei Tieren keine Hemmstoffausscheidung, bei einem Tier in der ersten Melkzeit nur Spuren, zwei Tiere zwei Melkzeiten in 0.130 - 0.034 I.E./ml bzw. 0.053 - 0.040 I.E./ml und ein Tier drei Melkzeiten in 0.044 - 0.057 - 0.042 I.E./ml Milch penicillin-äquivalenten Konzentrationen.
  Alle sechs Tiere hatten eine Nachgeburtsverhaltung. Bei den zwei Tieren, bei denen in der Milch keine Hemmstoffe nachzuweisen waren, war die Nachgeburt nicht abnehmbar, bei dem einen Tier, bei dem nur Spuren von Hemmstoffen vorhanden waren, war sie nur teilweise zu lösen, bei den restlichen drei Tieren vollständig zu entfernen.

BEER (1973) behandelte acht Kühe bis zu 17 Stunden nach normaler, mittelschwerer und schwerer Geburt und nach Abgang der Secundinae und eine Kuh mit einer Endometritis puerperalis intrauterin mit einer Kombination aus 500 mg Chlortetracyclin, 300 mg Chloramphenicol, 1300 mg DH-Streptomycin-Sulfat, 2 g Diaminodiphenylsulfon, 4 g Sulfanilguanidin und 2 g proteolytischen Fermenten in Uterusstabform (Criseometrin-Obletten). Durch zytologisch-bakteriologische Untersuchung wurden bei allen Tieren zwei gesunde Euterviertel als "Prüfviertel" festgelegt. Zum Hemmstoffnachweis im Blutserum und in der Milch diente der Agardiffusionstest (Blättchen) mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis C 953 (Hannover). Bei vier Tieren waren in der Milch Hemmstoffe nachweisbar, bei drei Tieren in sehr geringer Menge (1 mm Hemmzone) in der Milch der ersten Melkzeit einmal in beiden Prüfvierteln und zweimal nur in einem Prüfviertel. In der Milch eines Prüfviertels des vierten Tieres waren in vier Melkzeiten, teilweise in erheblicher Menge (6 mm Hemmzone), Hemmstoffe vorhanden. Allerdings hatte sich bei diesem Tier mit Beginn der Prüfung in diesem Viertel eine Mastitis entwickelt. Im Blutserum war nur bei einem Tier einmal vier Stunden nach der Medikation Hemmstoff nachweisbar.

SEGUIN et al. (1974) erwähnen eine persönliche Mitteilung von MILLER (1973), wonach Oxytetracyclin nach intrauteriner Applikation von 4 mg/kg Körpergewicht auch in der Milch ausgeschieden wird, wobei die höchste Ausscheidungsrate 12 Stunden nach der intrauterinen Infusion erreicht wurde. Nähere Angaben über Nachweismethodik, Tierzahl und Wirkstoffkonzentrationen in der Milch werden nicht gemacht.
Bei den gleichfalls von den Verfassern erwähnten Sulfonamidausscheidungen mit der Milch nach intrauterinen Applikationen handelt es sich um die von MILLER und ROUSE (1970) publizierten Versuchsergebnisse.

BIVETTI und BERCHTOLD (1974) benutzten zum Nachweis der Antibiotikaausscheidung mit der Milch nach intrauteriner Applikation den Milchsäuerungstest mit Joghurtkulturen (50 % Stamm Liebefeld, 50 % Stamm Wiesby).

In einem ersten Versuch wurde neun nicht tragenden Kühen mit klinisch nicht apparenter Endometritis im ersten bis fünften Laktationsmonat und mit Milchleistungen zwischen sieben und 13 kg/Tag 19 mal Oxytetracyclin in Mengen von 1, 2, 3 und 5 g, gelöst in 100 - 200 ml Wasser, intrauterin appliziert. Eine Hemmung der Milchsäuerung trat nach 1 g Oxytetracyclin bis 24 Stunden, nach 2 und 3 g bis 48 Stunden und nach 5 g bis 72 Stunden ein. Aus den Ergebnissen konnte geschlossen werden, daß das Maximum der Hemmstoffausscheidung unabhängig von der Dosierung in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung zu erwarten ist.

In einem zweiten Versuch wurden 152 Milchproben von 100 Tieren mit unterschiedlichen Endometritisgraden, die in tierärztlichen Praxen mit handelsüblichen Antibiotika- bzw. Antibiotikamischpräparaten intrauterin behandelt worden waren, 24 Stunden nach der Applikation auf Hemmstoffgehalt untersucht. Bei den Präparaten handelte es sich um

- Oxytetracyclin 1 - 5 g in 100 - 200 ml Wasser bzw.
- Oxytetracyclin-Uterus-Schaumtabletten 2 - 4/Tier
- Tetracyclin 900 mg und Vitamin E 45 mg in 30 ml öliger Suspension/Tier

- Chloramphenicol 500 mg, Benethamin-Penicillin 500 000 I.E., Dihydrostreptomycin 332 mg, Diaphensulfon 500 mg, Vitamin A 6 250 I.E., 1 250 mcg Vitamin E in 20 ml öliger Suspension/Tier
- Dibenzyl-äthylendiamin-di-Penicillin G 250000 I.E., Dihydrostreptomycin-Sulfat 250 mg, Sulfonamid 500 mg in 20 ml öliger Suspension/Tier.

Der Hemmstoffnachweis war nach Oxytetracyclingaben in 62,8 % der Milchproben positiv, nach Tetracyclin-Vitamin E-Gaben in 63,6 % positiv, nach dem Chloramphenicol-Mischpräparat in 33,3 % positiv und beim letzten Mischpräparat in 6,3 % positiv. Die statistisch gesicherten, hochsignifikanten Unterschiede hinsichtlich Resorption, Ausscheidung und Hemmung der Milchsäuerung werden dahingehend interpretiert, daß die Höhe der Antibiotikadosierung bei den Mischpräparaten wesentlich niedriger als bei den Tetracyclinen war, daß die Empfindlichkeit der Joghurtkeime gegen Tetracycline 5 bis 10 mal höher ist als gegen Chloramphenicol, daß die Ausscheidungsrate bei den Depotpräparaten Benethamin- und Benzathin-Penicillin kleiner ist und daß Streptomycin und Sulfonamide die Joghurtflora noch wesentlich weniger beeinflussen als Chloramphenicol.

Eine Beziehung zwischen Endometritisgrad und Tetracyclinausscheidung mit der Milch bestand insoweit, als die Zahl der positiven Milchproben mit dem Schweregrad der Endometritiden abnahm. Eine Aussage bei den Mischpräparaten war nicht möglich. Hinsichtlich der Milchausscheidung und dem Laktationsstadium bestand eine direkte Beziehung, d.h. vom vierten Laktationsmonat ab nahmen die positiven Milchproben deutlich zu. Eine Beziehung zwischen Milchleistung und Hemmstoffausscheidung konnte nicht festgestellt werden.

RIGHTER et al. (1975) führten an sechs Kühen Untersuchungen über das Auftreten von Hemmstoffen in der Milch (wie auch im Blut) nach der intrauterinen Applikation von drei verschiedenen antibakteriellen Stoffen durch. Die Medikamente wurden zu Beginn der Untersuchung und dann nochmals nach 10, 20 und 30 Tagen verabfolgt:

- 2 Kühe, zwei bzw. sechs Tage post partum, 25 %ige Sulfamethazinlösung, 154 bzw. 168 ml (= 66 mg/kg KGW)
- 2 Kühe, zwei Tage post partum, 500 mg Oxytetracyclin in 20 ml wässeriger Lösung
- 2 Kühe, zwei und drei Tage post partum, 2 Mio Procain-Penicillin G + 2.5 g Dihydrostreptomycin-Sulfat in 20 ml wässeriger Lösung.

Die Sulfonamidbestimmung wurde nach der Methode von FELLIG (1971) durchgeführt, die Nachweisgrenze liegt bei 0.01 ppm.

Der Antibiotikanachweis erfolgte mit dem Agardiffusionsverfahren im Zylindertest unter Verwendung von Bacillus cereus var. mycoides (ATCC 11 778) für Oxytetracyclin (Nachweisgrenze 0.10 µg/ml), Bacillus subtilis (ATCC 6 633) für Dihydrostreptomycin (Nachweisgrenze 0.10 µg/ml) und Sarcina lutea (ATCC 9 341) für Penicillin (Nachweisgrenze 0.01 I.E./ml).

Das Sulfamethazin wurde bei beiden Kühen in etwa gleicher Menge, etwa 20 - 35 ppm, nach 6 Stunden mit der Milch ausgeschieden und erreichte nach 48 Stunden noch Werte zwischen 0.3 und 4.7 ppm. Unterschiedliche Ausscheidungen in Abhängigkeit vom Abstand post partum waren nicht feststellbar.

Die Ausscheidung von Oxytetracyclin in der Milch erfolgte in Spuren zwischen 0.10 und 0.19 µg/ml nur in zwei Gemelken nach der 3. und 4. intrauterinen Infusion.
Penicillin war 6 Stunden nach jeder intrauterinen Infusion nur in Spuren von 0.01 und 0.09 I.E./ ml Milch nachweisbar.
Streptomycin in Spuren - 0.15 bis 0.27 µg/ml Milch - war nach den 2. und 4. Infusionen zu finden.

Aus den Untersuchungen des Blutspiegels konnte geschlossen werden, daß die Resorptionsfähigkeit des Uterus für Medikamente im frühen Puerperium am geringsten ist und mit zunehmenden Abstand von der Geburt zunimmt. Das gilt jedoch nicht für das Sulfamethazin.

MEMMEL et al. (1975) behandelten 34 Kühe nach Schwergeburten bzw. mit Nachgeburtsverhaltungen durch intrauterine Applikation von 1 bis 7.5 g Chlortetracyclin in Stabform (Aureomycin-Obletten). Zur Überprüfung der möglichen Ausscheidung des Stoffes über das Euter wurde die Milch von 11 Tieren durch das Agardiffusionsverfahren im Blättchentest mit Bac. subtilis Stamm BGA als Testkeim ("Allgemeiner Hemmstofftest" nach Anlage 4 zu § 20, Abs. 4 AB. A zum Fleischbeschaugesetz) und dem Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis C 963 (Hannover), die übrigen 23 Tiere nur mit dem "Allgemeinen Hemmstofftest" überprüft. Nur bei 4 Tieren waren in zwei bzw. vier Gemelken nach der Applikation Hemmstoffe zu finden. Diese Tiere waren allerdings zusätzlich zur uterinen Chlortetracyclinapplikation parenteral mit anderen Antibiotika, darunter zweimal mit Penicillin, behandelt worden.

MAY et al. (1975) untersuchten einige handelsübliche Präparate hinsichtlich ihrer Ausscheidung nach intramammärer und intrauteriner Applikation. Als Nachweismethode benutzten sie den Antibiotika-Sulfonamid-Rückstandstest nach KUNDRAT (1968). Es handelte sich um das Agardiffusionsverfahren mit der Blättchenmethode unter Verwendung von Bac. stearothermophilus.
Die für die intrauterine Applikation verwendeten drei Wirkstoffkombinationen führten zu den nachfolgenden Ergebnissen:

Applikation einmalig in Stabform

Chloramphenicol	1.5 g
Chlortetracyclin HCl	1.5 g
Diaethylstilboestrol	30 mg

10 Kühe 1 bis 3 Tage post partum, davon zwei Tiere mit Nachgeburtsverhaltung.
In der Milch aller Tiere, in 12-stündigem Abstand überprüft, waren Hemmstoffe nachzuweisen, zeitlich jedoch in den relativ weiten Grenzen von 36 bis 108 Stunden. Die höchsten Werte, gemessen an den Hemmhöfen, ergaben sich 12 bis 24 Stunden nach der intrauterinen Behandlung. Die Hemmhöfe blieben innerhalb der 2mm-Grenze, wobei individuell bei ein-

zelnen Tieren in den Milchproben Schwankungen der Hemmhofgrößen vorkamen. Diese Beobachtung wird damit zu erklären versucht, daß der Uterus im Puerperium unterschiedliche Resorptionsverhältnisse aufweist. Bei den zwei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung waren die Hemmstoffausscheidungen geringer als bei den anderen Tieren und dauerten auch nur kürzere Zeit.

Applikation einmalig in Stabform

Chlortetracyclin HCl	3.0 g
Formosulfathiazol	18.0 g

9 Kühe 1 bis 3 Tage post partum. Milchprobenentnahme 12stündig. Hemmstoffe waren in der Milch aller Tiere nachweisbar, jedoch deutlich geringer als im ersten Versuch, wobei auch hier wieder Schwankungen der Hemmhofgrößen in den Milchen des gleichen Tieres von Melkzeit zu Melkzeit vorkamen. Höchstwerte von ca. 1.5 mm Hemmhofgröße waren erst zwischen der 36. und 60. Stunde nach der Behandlung erreicht. Sonst blieben die Werte unter der 1 mm-Grenze.

Applikation einmalig 20 ml ölige Suspension

Procain-Penicillin G	1 Mio I.E.
Neomycinsulfat	1.2 g
Nitrofurazon	200 mg

3 Kühe (ohne Angabe des uterinen Status), Milchprobenentnahme in 24stündigem Abstand.
In der Milch der 3 Tiere war der Hemmstoffnachweis positiv. Der höchste Wert in der ersten Milch 24 Stunden nach der Behandlung lag bei 10 mm Hemmhofgröße, er fiel aber rasch ab und erreichte mit 60 Stunden die Nullgrenze.

GEDEK et al. (1975 a) standen für Milchausscheidungsversuche im jeweiligen Gesamtgemelk nach intrauteriner Antibiotikaapplikation 42 Kühe mit einer Milchleistung zwischen 5 und 28 kg zur Verfügung. 26 Tiere waren eutergesund, 16 hatten auf ein bis zwei Vierteln eine subklinische Mastitis, vier Kühe waren im Diöstrus, fünf hatten Follikelzysten, die restlichen Tiere befanden sich im Östrus.

Der Nachweis der Antibiotika in der Milch erfolgte nach der amerikanischen Referenzmethode (Food and Drug Administration, 1968) mittels des Agardiffusions-Lochtests unter gleichzeitiger Mitführung einer Standardreihe, so daß eine Zuordnung der Hemmhofgrößen aus den zu untersuchenden Milchproben zu denen des Standards und damit die quantitative Bestimmung möglich war. Für Penicillin wurde außerdem der Blättchentest (International Dairy Federation, 1970) durchgeführt.

Als Testkeime wurden verwendet für

- Penicillin G: Bac. stearothermophilus var. calidolactis C 953; Nachweisgrenze 0.008 I.E./ml Lochtest; 0.0025 I.E./ml Blättchentest.
- Oxytetracyclin, Chlortetracyclin: Bac. cereus var. mycoides ATCC 11 778; Nachweisgrenze 0.3 mcg/ml bzw. 0.06 mcg/ml.
- Dihydrostreptomycin: Bac. subtilis ATCC 6633; Nachweisgrenze 0.25 mcg/ml.
- Neomycin: Staph. epidermidis ATCC 12 228; Nachweisgrenze 0.25 mcg/ml.
- Chloramphenicol: S. lutea ATCC 9341; Nachweisgrenze 3.1 mcg/ml.
- Polymyxin B: Bordet. bronchiseptica ATCC 4617; Nachweisgrenze 4 I.E./ml.

Als Präparate wurden intrauterin angewendet:

1. 2 Mio I.E. Procain-Penicillin G + 2.5 Mega Dihydrostreptomycin; 10 ml wässerige Suspension/6 Kühe.
2. 0.5 Mio I.E. Benzathin-Penicillin G + 500 mg Chloramphenicol + 500 mg Sulfatolamid; 20 ml ölige Suspension/6 Kühe.
3. 800 000 I.E. Procain-Penicillin G + 800 mg Neomycin; 20 ml ölige Suspension/6 Kühe.
4. a) 750 mg Oxytetracyclin + 250 000 I.E. Polymyxin B; 25 ml wässerige Suspension/6 Kühe.

   b) 1.5 g Oxytetracyclin + 500 000 I.E. Polymyxin B; 50 ml wässerige Suspension/3 Kühe.

5. a) 500 mg Chlortetracyclin; 20 ml ölige Suspension / 6 Kühe.

   b) 1 g Chlortetracyclin; 40 ml ölige Suspension / 3 Kühe.

6. 2 g Chloramphenicol; 10 ml wässerige Suspension / 6 Kühe.

Das e r s t e Präparat bedingte bei vier Kühen im 1. und 2. Gemelk Penicillin-Milchspiegel von 0.02, 0.009, 0.008 und 0.02 I.E./ml. Bei einer Kuh war das erste Gemelk hemmstofffrei, im 2. Gemelk 0.02 I.E./ml Penicillin. Bei der sechsten Kuh konnte im 1. Gemelk 0.04 I.E./ml Penicillin und 0.5 mcg/ml Dihydrostreptomycin, im 2. Gemelk nur 0.008 I.E./ml Penicillin nachgewiesen werden.

Nach der Applikation der Präparate z w e i und d r e i konnte mit der FDA-Methode kein Penicillin nachgewiesen werden, ebenfalls nicht Chloramphenicol und Neomycin. Bei der zusätzlichen Untersuchung mit der IDF-Methode waren bei Präparat drei im 1. Gemelk von drei Kühen und im 1. und 2. Gemelk von zwei Kühen Penicillinspiegel zwischen >0.0025 und <0.008 I.E./ml Milch festzustellen.

Nach der Applikation der Präparate v i e r und f ü n f waren, auch in doppelter Dosierung, Tetracycline und Polymyxin B nicht nachweisbar. Das gleiche galt für das Chloramphenicol des Präparates s e c h s.

Eine Aufschlüsselung der Versuchskühe, bei denen Penicillin in der Milch festzustellen war, nach dem uterinen und dem mammären Status erfolgte nicht.

In einer weiteren Untersuchung wurden von GEDEK et al. (1975 b), neben Blut- und Harnspiegelbestimmungen, Antibiotikaausscheidungen in der Milch nach intrauteriner Applikation an 69 Puerperalkühen, von denen 24 Tiere Puerperalstörungen hatten, überprüft. Die Medikation bei den 45 ungestörten Puerperalkühen erfolgte innerhalb von 12 Stunden post partum nach Abgang der Nachgeburt. Bei den 24 Tieren mit gestörtem Puerperium erfolgte die Behandlung bis zu drei Monaten nach der Geburt. Die Milchprobenentnahme erfolgte aus dem 1. Sammelgemelk $^1/_2$ bis 12 Stunden nach der Behandlung.

Der Nachweis der Antibiotika erfolgte, auch für das Tetracyclin (Nachweisgrenze 0.3 mcg/ml), wiederum nach der FDA-Methode, der Nachweis von Aminosidin-Sulfat mit einem Agardiffusionstest mit Bac. subtilis ATCC 6633 als Testkeim (Nachweisgrenze 1.25 mcg/ml).

Folgende Präparate wurden angewendet:

1. a) 1 g Chlortetracyclin-HCl; Obletten / 7 Tiere Puerperium ungestört, 5 Tiere gestört.

   b) 2 g Chlortetracyclin-HCl; Obletten / 4 Tiere Puerperium gestört.

2. 1.5 g Chlortetracyclin-HCl + 0.75 g Aminosidin-Sulfat; Obletten / 4 Tiere Puerperium ungestört.

3. 0.75 g Chlortetracyclin-HCl + 1.95 g Dihydrostreptomycin-Sulfat + 0.45 g Chloramphenicol; Obletten / 6 Tiere Puerperium ungestört.

4. 1.0 g Oxytetracyclin-HCl; Schaumtabletten / 6 Tiere Puerperium ungestört.

5. 1.0 g Oxytetracyclin-HCl + 1 Mega E Polymyxin B-Sulfat; Tabletten / 4 Tiere Puerperium ungestört.

6. 1.0 g Tetracyclin-HCl; Stäbe / 5 Tiere Puerperium ungestört, 5 Tiere Puerperium gestört.

7. 2.0 g Chloramphenicol + 2.58 g Dihydrostreptomycin-Sulfat; Boli / 7 Tiere Puerperium ungestört, 5 Tiere Puerperium ungestört.

8. 200 000 I.E. Penicillin G + 0.54 g Dihydrostreptomycin-Sulfat; Kapseln / 6 Tiere Puerperium ungestört, 5 Tiere Puerperium gestört.

Die Versuchsergebnisse brachten bei

Präparat 1 (1.0 g Chlortetracyclin) Hemmstoffe in der Milch ungestörter Puerperalkühe bis zu 6 Melkzeiten mit Maximalspiegel von der 1. bis 3. Melkzeit in Höhe von 0.1 bis 0.2 mcg/ml. Bei den gestörten Puerperalkühen war die Ausscheidung auf 3 Melkzeiten begrenzt mit Maximalspiegeln zwischen 0.1 bis 0.2 mcg/ml. Bei doppelter Dosierung an puerperalgestörte Kühe erhöhte sich die Dauer der Ausscheidungszeit auf 3 bis 6 Gemelke (Ø 4.7 ± 1.2).

Bei Präparat 2 (1.5 g Chlortetracyclin + 0.75 g Aminosidin; Puerperium ungestört) dauerte die Ausscheidung zwischen 3 und 5 Melkzeiten mit Maximalwerten von 0.1 bis 0.3 mcg/ml im 1. bis 2. Gemelk. Aminosidin-Sulfat war nicht nachweisbar.

Bei Präparat 3 (0.75 g Chlortetracyclin + 1.95 g Dihydrostreptomycin + 0.45 g Chloramphenicol; Puerperium ungestört) wurde Chlortetracyclin bis zu 3 Melkzeiten mit Maximalspiegeln von 0.08 bis 0.2 mcg/ml in den 1. bzw. 2 . Gemelken gefunden, Dihydrostreptomycin bis zu 3 Melkzeiten mit Maximalspiegeln zwischen 0.25 bis 2.0 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken. Chloramphenicol war nicht nachweisbar.

Bei Präparat 4 (1.0 g Oxytetracyclin; Puerperium ungestört) waren Hemmstoffe bis zur 4. Melkzeit mit Höchstwerten zwischen 0.3 bis 1.2 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken zu finden.

Bei Präparat 5 (1.0 g Oxytetracyclin + 1 Mega E Polymyxin B, ungestörtes Puerperium) dauerte die Ausscheidung von Oxytetracyclin bis zu 3 Melkzeiten mit Höchstwerten zwischen 0.3 und 0.6 mcg/ml jeweils in den 2. Gemelken. Polymyxin B konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei Präparat 6 (1.0 g Tetracyclin und ungestörtem Puerperium) dauerte die Ausscheidung bis zu 6 Melkzeiten mit Maximalwerten von 0.3 bis 1.2 mcg/ml in den 1. bis 3. Gemelken. Bei den Tieren mit gestörtem Puerperium hielt die Ausscheidung nur bis 3 Melkzeiten mit Maximalspiegeln zwischen 0.3 und 0.6 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken an.

Bei Präparat 7 (2.0 g Chloramphenicol + 2.58 g Dihydrostreptomycin und ungestörtem Puerperium) war Chloramphenicol nicht nachweisbar, das Dihydrostreptomycin bis zu 4 Melkzeiten mit Maxima zwischen 0.25 und 2.0 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken. Bei den Puerperalstörungen war ebenfalls Chloromycetin nicht nachweisbar, Dihydrostreptomycin nur bis zu 3 Melkzeiten mit Höchstwerten zwischen 0.25 bis 0.7 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken.

Bei Präparat 8 (200 000 I.E. Penicillin + 0.54 g Dihydrostreptomycin) waren bei nicht puerperalgestörten Kühen Penicillin und Streptomycin gleich lang 2 Melkzeiten mit Höchstwerten von 0.008 bis 0.02 I.E./ml bzw. 0.25 bis 0.4 mcg/ml in den 1. bzw. 2. Gemelken zu finden. Bei Kühen mit Puerperalstörungen war Penicillin nicht nachweisbar, nur Dihydrostreptomycin bis zu 2 Melkzeiten mit Höchstwerten von 0.25 mcg/ml im 1. Gemelk.

Aus den Versuchen hat sich gezeigt, daß die Antibiotikaausscheidungen mit der Milch nach intrauteriner Applikation in therapeutischen Dosen bei Tieren mit ungestörtem Puerperium länger andauern und höher sind als bei Tieren mit gestörtem Puerperium.

BALLA et al. (1976) applizierten verschiedene handelsübliche antibiotische Präparate intrauterin bei ätiologisch verschiedenen Endometritiden, nach Nachgeburtsabnahmen und nach Schwergeburten und Kaiserschnitten. Die nach den Behandlungen entnommenen Milchproben im 12-Stundenabstand wurden mit dem Brillantschwarz-Reduktionstest unter Verwendung von Bac. stearothermophilus var. calidolactis mit den ENTEROTOX-Hemmstoffpaletten bzw. -Einzelteströhrchen auf Hemmstoffe überprüft. Folgende Präparate wurden mit folgenden Ergebnissen angewendet:

Endometriden

1 Ubrocelan-Schaum-Jet BOEHRINGER intrauterin
1.5 Mio I.E. Procain-Penicillin
500 mg Neomycin-Sulfat,
ölige Lösung
16 Tiere
Hemmstofftest: negativ

1 Entamydol-Schaum-Jet BOEHRINGER intrauterin
1 g Chloramphenicol
500 mg Neomycin-Sulfat
ölige Lösung
15 Tiere
Hemmstofftest: negativ

Nachgeburtsabnahmen

3 Terramycin-Uterusschaumtabletten PFIZER intrauterin
1500 mg Oxytetracyclin
27 Tiere
Hemmstofftest: 2 Tiere positiv
Tier 1: Probe 1 und 4 positiv
" 2 und 3 negativ
Tier 2: Probe 1 bis 4 positiv
Zusätzliche Applikation von 40 ml Leukomycin-Suspension BAYER
8 g Chloramphenicol

3 Friesomycin-Schaum-Stäbe FRIESOYTHE intrauterin
1500 mg Tetracyclin-HCl
25 Tiere
Hemmstofftest: 2 Tiere positiv
Tier 1: Probe 1 bis 4 positiv
Tier 2: Probe 1 positiv
" 2 bis 4 negativ

Schwergeburten und Kaiserschnitte

70 g Penicillin-Sulfonamid-Puder FRIESOYTHE intravaginal
700 000 I.E. Procain-Penicillin G + 1.4 g Sulfathiazol
10 Tiere
Hemmstofftest: negativ

3 Terramycin-Uterusschaumtabletten PFIZER intrauterin +
Penicillin-Sulfonamid-Puder FRIESOYTHE intravaginal
1500 mg Oxytetracyclin
700 000 I.E. Procain-Penicillin G +
1.4 g Sulfathiazol
3 Tiere
Hemmstofftest: negativ

3 Friesomycin-Schaum-Stäbe FRIESOYTHE intrauterin +
Penicillin-Sulfonamid-Puder FRIESOYTHE intravaginal
1500 mg Tetracyclin
700 000 I.E. Procain-Penicillin G +
1.4 g Sulfathiazol
3 Tiere
Hemmstofftest: negativ

3 Friesomycin-Schaum-Stäbe FRIESOYTHE intrauterin +
70 g Penicillin-Sulfonamid-Puder FRIESOYTHE intravaginal +
40 ml Leukomycin-Suspension BAYER intramuskulär
1500 mg Tetracyclin intrauterin
700 000 I.E. Penicillin +
1.4 g Sulfathiazol intravaginal
8 g Chloramphenicol intramuskulär
1 Tier
Hemmstofftest: negativ

Bei 100 Tieren mit unterschiedlichen gynäkologischen Indikationen konnten nach intrauterinen antibiotischen Applikationen nur in 4 Fällen Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden.

In den folgenden Tabellen sind zur Schnellinformation die Ergebnisse der besprochenen Untersuchungen in Kurzform aufgelistet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse der Hemmstoffnachweise in der Milch von Kühen, die intrauterin mit praxisüblichen pharmakologisch wirksamen Stoffen behandelt wurden, nur in wenigen Fällen miteinander vergleichbar sind, da weitgehend unterschiedliche Untersuchungsmethoden angewendet wurden.

Tabellarische Zusammenstellung
der Literaturangaben in Kurzform

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
1 Grav. Mens II	Penicillin	1.5 Mio I.E./ wässerig	negativ	Milchsäuerung	LIVONI et al. 1950
14 2 x Östrus 12 x Diöstrus	Penicillin + Streptomycin	1.0 Mio I.E. + 1.0 g / 20 ml Wasser	negativ	Agardiffusions-test mit Bac. subtilis	KENDRICK u. PIER 1960
	Penicillin + Streptomycin	0.5 Mio I.E. + 0.5 g / 20 ml Wasser	negativ		
	Oxytetracyclin	100 mg / 10 ml Wasser	negativ		
2 nicht angegeben	Penicillin	5000 I.E./lb/ ölig	negativ	Agardiffusions-test mit Sarcina lutea	PROUTY 1961
3 nicht angegeben	Penicillin + Streptomycin	5000 I.E. + 5.5 mg / lb/ ölig	negativ		
3 nicht angegeben	Penicillin	1.0 Mio I.E./ wässerig	36 Stunden		
3 nicht angegeben	Penicillin + Streptomycin	1.0 Mio I.E. + + 1.0 g / wässerig	48 Stunden		

MILCHAUSSCHEIDUNG – ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
12 10 x 10 Tage post partum 2 x Östrus	Penicillin	1.0 Mio. I.E./ wässerig	2 Tiere negativ 10 Tiere 27 - 31 Stunden	Agardiffusions-test mit Sarcina lutea	CANNON et al. 1962
10 Östrus	Penicillin + Streptomycin	0.6 Mio I.E. + 1.0 g / 5.0 ml Wasser	negativ	Agardiffusions-test mit Bac. subtilis	HENNIGSON et al. 1963
10 30 - 60 Tage post partum	Furacin	0.2 % Lösung 60 - 90 ml + 0.4 % Obletten intravaginal	negativ		
5 30 - 60 Tage post partum	Furacin	0.4 % Obletten	negativ		
13 nicht angegeben	Sulfanilamid + Sulfathiazol	60 g + 10 g	5 - 45 Stunden	Eigene Methode, Spectrophotometer	PAAR et al. 1964

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
4 1 x 6 Monate post partum	Benzyl-Penicillin	1.0 Mio I.E./ 10 ml Wasser	4 + 12 Stunden	Bromkresolpurpur-Reduktionstest mit Sc. thermophilus	SETTERGREN u. THORÉN 1966
3 x katarrh.-hämorrh. Endometritis	Dihydrostreptomycin	1.0, 1.5, 2.0 g /10 ml Wasser	1.0 g negativ 1.5 g negativ 2.0 g 12 Stunden (Spuren)		
(Mehrfachversuche)	Benzyl-Penicillin + Dihydrostreptomycin	0.5 Mio I.E. + 1.0 g / 20 ml ölig	8 Stunden (nur Penicillin)		
2 nicht angegeben	Chlortetracyclin	2.0 g Tabletten 3 x 3 tgl. Abstand	negativ	Agardiffusionstest mit Staph. SG 511	MIETH u. WILKE 1966
4 nicht angegeben	Penicillin G + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid	0.5 Mio I.E. + 0.5 g, 12.5 g Stifte 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		
2 nicht angegeben	Penicillin G + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid	1.6 Mio I.E. + 1.6 g + 20.0 g Kapseln 1 mal	negativ		
5 nicht angegeben	Penicillin G + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid	0.8 Mio I.E. + 10.0 Kapseln 3x3 tgl.Abst.	negativ		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMID APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
2 nicht angegeben	Oxytetracyclin-HCl	2.5 g Kapseln 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		noch MIETH u. WILKE 1966
2 nicht angegeben	Tetracyclin	2.5 g Kapseln 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		
3 nicht angegeben	Oxytetracyclin-HCl	2.0 g Schaum-tabletten 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		
2 nicht angegeben	Procain-Penicillin G + Streptomycinsulfat + Sulfonamid	1.0 Mio I.E. + 20.0 g, Stifte 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		
2 nicht angegeben	Procain-Penicillin G + Streptomycinsulfat + Sulfonamid	2.5 Mio I.E. + 2.5 g + 50.0 g, Stifte 1 mal	negativ		
2 nicht angegeben	Benzyl-Penicillin + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid	0.6 Mio I.E. + 0.6 g + 50.0 g 3 x 3 tgl. Abstand	negativ		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
nicht angegeben Anöstrus Proöstrus Östrus Postöstrus	Sulfamethazin, Sulfamerazin, Sulfapyridin, Sulfathiazol, Sulfanilamid, Sulfacetamid	107 mg und 214 mg / kg Körpergewicht	Höchstwerte 0.4 mg - 5.23 mg/ 100 ml Dauer nicht angegeben	BRATTON u. MARSHALL	MILLER u. ROUSE 1970
78 Endometritis	Penicillin	0.25 Mio I.E./ Wasser	negativ	Agardiffusions-test Testkeim nicht angegeben	SIMEZKIJ 1972
		0.25 Mio I.E./ Lebertran	negativ		
		0.5 Mio. I.E./ Wasser	negativ		
		0.5 Mio I.E./ Lebertran	negativ		
		1.0 Mio I.E./ Wasser	6 Stunden		
		1.0 Mio I.E./ Lebertran	6 Stunden		
	Streptomycin	0.25 Mio I.E./ Wasser	negativ		
		0.25 Mio I.E./ Lebertran	negativ		
		0.5 Mio I.E./ Wasser	6 Stunden		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
78 Endometritis	Streptomycin	0.5 Mio I.E./ Lebertran	6 Stunden		noch SIMEZKIJ 1972
		1.0 Mio I.E./ Wasser	12 Stunden		
		1.0 Mio I.E./ Lebertran	6 Stunden		
	Trizillin	1 Dosis/Subst. Penicillin	negativ		
		Streptomycin	negativ		
		1 Dosis/Wasser Penicillin	negativ		
		Streptomycin	6 Stunden		
5 Puerperium	Na- bzw. K-Penicillin G	5.0 Mio I.E./ Granulatkapseln	12 - 24 Stunden	Agardiffusions-test mit Bac. subtilis ATCC 6633	UHLIG 1973
3 Puerperium	"	1.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	1 x 8 Stunden 2 x negativ		
5 Puerperium	"	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 24 Stunden		
5 Puerperium	"	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 36 Stunden		
3 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	48 - 60 Stunden		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
2 Puerperium	Na- bzw. K-Penicillin G	1.0 Mio I.E./ ölige Susp.	1 x 24 Stunden 1 x negativ		noch UHLIG
7 Puerperium	"	5.0 Mio I.E./ ölige Susp.	12 - 24 Stunden 1 x negativ		1973
3 Puerperium	"	15.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 - 24 Stunden		
3 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 Stunden		
5 Puerperium	Procain-Penicillin G	5.0 Mio I.E./ Granulatkapseln	12 - 24 Stunden		
3 Puerperium	"	1.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 Stunden		
6 Puerperium	"	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	12 - 24 Stunden		
4 Puerperium	"	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	12 - 16 Stunden		
4 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 60 Stunden		
5 Puerperium	"	1.0 Mio I.E./ ölige Susp.	1 x 16 Stunden 4 x negativ		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
5 Puerperium	Procain-Penicillin G	5.0 Mio I.E./ ölige Susp.	8 - 16 Stunden		noch UHLIG
4 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 - 36 Stunden		1973
5 Puerperium	Benzyl-Penicillin-Ester	5.0 Mio I.E./ Granulatkapseln	24 - 36 Stunden		
3 Puerperium	"	250 000 I.E./ wäss. Susp.	4 - 8 Stunden		
3 Puerperium	"	500 000 I.E./ wäss. Susp.	8 - 16 Stunden		
3 Puerperium	"	1.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	12 Stunden		
6 Puerperium	"	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 36 Stunden		
2 Puerperium	"	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 Stunden		
3 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 60 Stunden		
3 Puerperium	"	250 000 I.E./ ölige Susp.	8 - 12 Stunden		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
3 Puerperium	Benzyl-Penicillin-Ester	500 000 I.E./ ölige Susp.	8 - 12 Stunden		noch UHLIG 1973
3 Puerperium	"	1.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 Stunden		
5 Puerperium	"	5.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 - 24 Stunden		
3 Puerperium	"	15.0 Mio I.E./ ölige Susp.	24 - 36 Stunden		
3 Puerperium	"	30.0 Mio I.E./ ölige Susp.	24 - 72 Stunden		
4 Östrus	"	250 000 I.E./ wäss. Susp.	6 - 16 Stunden		
3 Östrus	"	500 000 I.E./ wäss. Susp.	12 Stunden		
3 Östrus	"	1.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	8 - 16 Stunden		
6 Östrus	"	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 36 Stunden		
3 Östrus	"	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 24 Stunden		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
1 Östrus	Benzyl-Penicillin-Ester	20.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 Stunden		noch UHLIG 1973
3 Östrus	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 48 Stunden		
1 Östrus	Procain-Penicillin G	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	negativ		
1 Östrus	"	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	negativ		
1 Östrus	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 Stunden		
3 Diöstrus	Benzyl-Penicillin-Ester	250 000 I.E./ wäss. Susp.	8 - 12 Stunden		
3 Diöstrus	"	500 000 I.E./ wäss. Susp.	16 - 24 Stunden		
3 Diöstrus	"	1.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 24 Stunden		
5 Diöstrus	"	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 36 Stunden		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
3 Diöstrus	Benzyl-Penicillin-Ester	15.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 48 Stunden		noch UHLIG
3 Diöstrus	"	30.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	24 - 48 Stunden		1973
3 Diöstrus	"	250 000 I.E./ ölige Susp.	4 - 8 Stunden		
4 Diöstrus	"	500 000 I.E./ ölige Susp-	16 Stunden		
5 Diöstrus	"	1.0 Mio I.E./ ölige Susp.	16 Stunden		
5 Diöstrus	"	5.0 Mio I.E./ ölige Susp.	24 - 36 Stunden		
3 Diöstrus	"	15.0 Mio I.E./ ölige Susp.	24 - 48 Stunden		
3 Diöstrus	"	30.0 Mio I.E./ ölige Susp.	36 - 48 Stunden		
3 Diöstrus	Procain-Penicillin G	5.0 Mio I.E./ wäss. Susp.	16 - 24 Stunden		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
11 Puerperium	Chloramphenicol + Sulfonamid	1.0 g + 3.0 g Susp. u. Emulsion	negativ	Agardiffusionstest mit Bac. subtilis ATCC 6633	MAURER - SCHWEIZER 1973
10 Puerperium	Oxytetracyclin + Polymyxin B	0.6 g + 200 000 I.E. /Susp.	negativ		
4 Puerperium	Chloramphenicol + Polymyxin + Sulfonamid + Prednisolon	1.0 g + 200 000 I.E. + 750 mg + 50 mg Susp.	negativ		
3 Puerperium	"	2.0 g + 400 000 I.E. + 1.5 g + 100 mg Susp.	negativ		
3 Puerperium	"	4.0 g+800 000 I.E. + 3.0 g + 200 mg Susp.	negativ		
5 Puerperium	Chlortetracyclin + Chloramphenicol + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid + Fermente	500 mg + 300 mg + 1.3 g + 6.0 g + 2.0 g Stäbe	negativ		
5 Puerperium	"	750 mg + 450 mg + 1.95 + 9.0 g + 3.0 g Stäbe	negativ		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
5 Puerperium	Chloramphenicol + Tetracyclin + Sulfonamid	1.0 g + 1.0 g + 10.0 g Stäbe	negativ		noch MAURER - SCHWEIZER 1973
5 Puerperium	Chlortetracyclin + Chloramphenicol + Sulfonamid	1.0 g + 1.0 g + 6.0 g Stäbe	negativ		
5 Puerperium	"	1.5 g + 1.5 g + 9.0 g Stäbe	negativ		
6 Puerperium	Benzyl-Penicillin + Carbamoyl-Chinoxalin-Basis	1.5 Mio I.E. + 6.75 g Stäbe	2 x 24 Stunden 4 x negativ		
6 Puerperium	"	3.0 Mio I.E. + 13.5 g Stäbe	36 - 48 Stunden		
6 Puerperium	"	5.0 Mio I.E. + 12.25 g Stäbe	12 - 36 Stunden 2 x negativ		
8 Puerperium	Chlortetracyclin + Chloramphenicol + Dihydrostreptomycin + Sulfonamide + Fermente	500 mg + 300 mg + 1.3 g + 6.0 g + 2.0 g Stäbe	4 x negativ 4 x 12 - 48 Std.	Agardiffusionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis	BEER 1973
nicht angegeben	Oxytetracyclin	4 mg/ kg Körpergewicht	Höchstwerte nach 12 Stunden	nicht angegeben	SEGUIN et al 1974
"			nicht angegeben		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
9 verschieden	Oxytetracyclin	1.0, 2.0, 3.0 bzw. 5.0 g 100 - 200 ml Wasser	1.0 g 24 Stunden 2.0 g 48 Stunden 3.0 g 48 Stunden 5.0 g 72 Stunden	Milchsäuerung Joghurt-Kulturen	BIVETTI u. BERCHTOLD 1974
100 Endometritis	Oxytetracyclin	1.0 - 5.0 g Wasser Schaumtabl.	62.8 % der Milchproben positiv		
	Tetracyclin + Vitamin E	900 mg + 45 mg ölige Susp.	63.6 % Milchproben positiv		
	Chloramphenicol + Benethamin-Penicillin + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid + Vitamin A u. E	500 mg + 0.5 Mio I.E. + 332 g + 500 mg + 6250 I.E. + 1250 mcg ölige Susp.	33.3 % Milchproben positiv		
	Dibenzyl-Penicillin G + Dihydrostreptomycin + Sulfonamid	250 000 I.E. + 250 mg + 500 mg ölige Susp.	6.3 % Milchproben positiv		
2 2, 6, 10, 20 u. 30 Tage post partum	Sulfamethazin	66 mg/ kg KGW Suspension	48 Stunden	FELLIG	RIGHTER et al. 1975

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
2 2, 10, 20 u. 30 Tage post partum	Oxytetracyclin	500 mg wäss. Susp.	24 Stunden (nur nach 3. u. 4. Applikation)	Agardiffusionstest mit Bac. cereus	RIGHTER et al. 1975
2 2, 3, 10, 20 u. 30 Tage post partum	Procain-Penicillin G + Dihydrostreptomycin	2.0 Mio I.E. + 2.5 g wäss. Susp.	Spuren Spuren	Penicillin: Agardiffusionstest mit Sarcina lutea Streptomycin: Agardiffusionstest mit Bac. subtilis	
11 Puerperium	Chlortetracyclin	1.0 - 7.5 g Stäbe	8 x negativ 3 x 24 - 48 Std. (zusätzlich Antibioitka parenteral)	Agardiffusionstest mit Bac. subtilis und Brillantschwarz-Reduktion mit Bac. stearothermophilus	MEMMEL et al. 1975
23 Puerperium	"	1.0 - 7.5 g	22 x negativ 1 x 24 Stunden (zusätzlich Antibiotika parenteral)	Agardiffusionstest mit Bac. subtilis	

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS- METHODE	AUTOR
10 Puerperium	Chloramphenicol + Chlortetracyclin + Diaethylstilboestrol	2.5 g + 2.5 g + 50 mg Stäbe	36 - 108 Stunden nach 60 Stunden Spuren	Agardiffusionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis	MAY et al. 1975
9 Puerperium	Chlortetracyclin + Formosulfathiazol	3.0 g + 18.0 g Stäbe	12 - 108 Stunden nach 72 Stunden Spuren		
3 nicht angegeben	Procain-Penicillin + Neomycinsulfat + Nitrofurazon	1.0 Mio I.E. + 1.2 g + 200 mg Suspension	24 - 60 Stunden nach 50 Stunden Spuren		
42 33 x Östrus 4 x Diöstrus 5 x Follikelzysten 16 x subklin. Mastitis	Procain-Penicillin + Dihydrostreptomycin	2.0 Mio I.E. + 2.5 g wäss. Susp.	Penicillin: 12 - 24 Stunden Streptomycin: 5 x negativ 1 x 12 Stunden	Penicillin: Agardiffusionstest, Blättchen- u. Lochtest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis Streptomycin: Lochtest mit Bac. subtilis	GEDEK et al. 1975 a
	Benzathin-Penicillin + Chloramphenicol + Sulfatolamid	0.5 Mio I.E. + 500 mg + 500 mg ölige Susp.	Penicillin: Lochtest negativ Chloramphenicol: negativ	Penicillin: s.o. Chloramphenicol: Agardiffusionstest, Lochtest mit Sar. lutea	

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
	Procain-Penicillin + Neomycin	0.8 Mio I.E.+ 800 mg ölige Susp.	Penicillin: Lochtest negativ Blättchentest 12 - 24 Stunden Neomycin: negativ	Penicillin: s.o. Neomycin: Agardiffusionstest, Lochtest mit Staph. epidermidis	noch GEDEK et al. 1975 a
	Oxytetracyclin + Polymyxin B	750 mg + 0.25 Mio I.E. wäss. Susp.	Oxytetracyclin: negativ Polymyxin B: negativ	Oxytetracyclin: Agardiffusion, Lochtest mit Bac. cereus Polymyxin B: Agardiffusion, Lochtest mit Bordet. bronchi-septica	
	"	1.5 g + 0.5 Mio I.E. wäss. Susp.	"	"	
	Chlortetracyclin	500 mg	negativ	Agardiffusion, Lochtest mit Bac. cereus	
	"	1.0 g ölige Susp.	negativ	"	
	Chloramphenicol	2.0 g	negativ	Agardiffusion, Lochtest mit Sarc. lutea	

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
69 Puerperium					GEDEK et al. 1975 b
7 Puerperium ungestört	Chlortetracyclin	1.0 g Obletten	72 Stunden	Agardiffusion, Lochtest mit Bac. cereus	
5 Puerperium gestört	"		36 Stunden		
4 Puerperium gestört	"	2.0 g Obletten	72 Stunden		
4 Puerperium ungestört	Chlortetracyclin + Aminosidin	1.5 g + 0.75 g Obletten	36 - 60 Stunden	Aminosidin: Lochtest mit Bac. subtilis	
4 Puerperium ungestört	Chlortetracyclin + Dihydrostreptomycin + Chloramphenicol	0.75 g + 1.95 g + 0.45 g Obletten	Chlortetracyclin: 36 Stunden Dihydrostrept: 36 Stunden Chloramphenicol: negativ	Chlortetracyclin, Dihydrostrepto-mycin, Chloramphenicol: s. oben	
6 Puerperium ungestört	Oxytetracyclin	1.0 g Schaumtabletten	36 Stunden	Oxytetracyclin s. o.	

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
4 Puerperium ungestört	Oxytetracyclin + Polymyxin B	1.0 g + 1 Mio I.E. Tabletten	Oxytetracyclin: 36 Stunden Polymyxin: negativ	Oxytetracyclin, Polymyxin: s. oben	noch GEDEK et al. 1975 b
5 Puerperium ungestört	Tetracyclin	1.0 g Stäbe	72 Stunden	Tetracyclin: s. oben	
5 Puerperium gestört	"	1.0 g Stäbe	36 Stunden	"	
7 Puerperium ungestört	Chloramphenicol + Dihydrostrepto-mycin	2.0 g + 2.58 g Boli	Chloramphenicol: negativ Dihydrostrept: 48 Stunden	Chloramphenicol, Dihydrostrepto-mycin: s. oben	
5 Puerperium gestört	"		Chloramphenicol: negativ Dihydrostrept.: 36 Stunden		
6 Puerperium ungestört	Penicillin G + Dihydrostrepto-mycin	200 000 I.E. + 0.54 g Kapseln	Penicillin G: 24 Stunden Dihydrostrept.: 24 Stunden	Penicillin G, Dihydrostrepto-mycin: s. oben	
5 Puerperium gestört	"		Penicillin G: negativ Dihydrostrept.: 24 Stunden		

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
16 Endometritis	Procain-Penicillin + Neomycin-Sulfat	1.5 Mio I.E. + 500 mg ölige Susp.	negativ	Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis	BALLA et al. 1976
15 Endometritis	Chloramphenicol + Neomycin-Sulfat	1.0 g + 500 mg ölige Susp.	negativ		
27 Ret. sec.	Oxytetracyclin	1500 mg Tabletten	48 Stunden 2 Tiere		
25 Ret. sec.	Tetracyclin	1500 mg Stäbe	12 bzw. 48 Stunden 2 Tiere		
10 Schwergeburt	Penicillin + Sulfonamid (intravaginal)	700 000 I.E.+ 1.4 g Puder	negativ		
3 Schwergeburt	Oxytetracyclin + Penicillin-Sulfonamid (intravaginal)	1500 mg Tabletten 700 000 I.E. Penicillin + 1.4 g Sulfathiazol Puder	negativ		

MILCHAUSSCHEIDUNG ANTIBIOTIKA - SULFONAMIDE APPLIKATION INTRAUTERIN

TIERZAHL ZYKLUS	MEDIKAMENT	DOSIS	AUSSCHEIDUNG DAUER	NACHWEIS-METHODE	AUTOR
3 Schwergeburt	Tetracyclin + Penicillin-Sulfonamid (intravaginal)	1500 mg Tabletten + 700 000 I.E. Penicillin + 1.4 g Sulfathiazol	negativ	s. oben	noch BALLA et al. 1976
1 Schwergeburt	Tetracyclin + Penicillin-Sulfathiazol (intravaginal) Chloramphenicol (intramuskulär)	1500 mg + 700 000 I.E. + 1.4 g + 8.0 g	negativ		

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 80 klinisch gesunden Kühen unterschiedlichen Alters der Rasse Deutsche Schwarzbunte durchgeführt.

3.2. Behandlung

Die Tiere wurden unmittelbar bzw. bis zu 24 Stunden nach der Geburt nach Abgang oder manueller Abnahme der retinierten Eihäute intrauterin mit verschiedenen handelsüblichen Antibiotikazubereitungen behandelt. Die Applikationen erfolgten an jeweils 10 Tiere

einmalig	innerhalb von 24 Stunden post partum
zweimalig	innerhalb von 24 Stunden post partum und nach weiteren 48 Stunden

Die Wahl des Präparates und die Applikationsform unterlagen der zufälligen Zuordnung.
Folgende handelsübliche Präparate wurden angewendet:

Aureomycin-Obletten CYANAMID
1 Oblette = 500 mg Chlortetracyclin
Applikation: 2 Obletten = 1000 mg Chlortetracyclin

Chloromycetin-Boli PARKE-DAVIS
1 Bolus = 500 mg Chloramphenicol
Applikation: 2 Boli = 1000 mg Chloramphenicol

Aureomycin-Suspension 2.5 % CYANAMID
10 ml = 250 mg Chlortetracyclin
0.025 % Tocopherol-Konzentrat in öliger Suspension
Applikation: 40 ml = 1000 mg Chlortetracyclin
0.1 % Tocopherol-Konzentrat

PNF-Suspension mit Prednisolon THERAPOGEN

10 ml = 500 000 I.E. Procain-Penicillin G
600 mg Neomycinsulfat
100 mg 5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbazon (Nitrofurazon)
10 mg Prednisolonacetat
100 000 I.E. Vitamin A in öliger Suspension

Applikation: 20 ml = 1 Mio I.E. Procain-Penicillin G
1200 mg Neomycinsulfat
200 mg Nitrofurazon
20 mg Prednisolonacetat
200 000 I.E. Vitamin A

3.3. Probenahme

Unmittelbar vor der intrauterinen Applikation der jeweiligen Medikamente wurden Blut aus der Vena jugularis und Milch als Anfangsgemelk von zwei schräg gegenüberliegenden Eutervierteln entnommen. Sie dienten zur Festlegung der Leerwerte, die Milchen außerdem zur Feststellung des bakteriellen Status der Euterviertel. Die weiteren Probenahmen, die nur noch den Untersuchungen auf Hemmstoffgehalt dienten, erfolgten nach der Medikation in jeweils 12stündigen Abständen bis Hemmstoff nicht mehr nachweisbar war, in jedem Fall bis 60 Stunden nach der Behandlung.

3.4. Bakteriologische Untersuchung der Milchen

Die bakteriologische Untersuchung der Milchen diente nur dem Nachweis von Streptococcaceae und Micrococcaceae mit zusätzlicher Differenzierung für Streptococcus agalactiae und Staphylokokken, da diese beiden Keime vorwiegend die im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen interessierenden, unter Milchkühen stark verbreiteten chronischen Mastitiden hervorrufen.

Als Nährboden wurde Blutagar verwendet. Zur Herstellung werden 25.0 g Standard-II-Nähragar (MERCK) und 5.0 g Fleischextrakt "BRUNNENGRÄBER" zu 1000.0 ml Aqua dest. gegeben und im Dampftopf zur Lösung gebracht. Nach Einstellung des p_H-Wertes auf 7.6, 30 Minuten autoklavieren bei 121°C, Abkühlen auf 56°C und Zusatz von 8 % defibriniertem Kälberblut, werden Platten gegossen. Die Aufbewahrung der Platten geschieht im Kühlschrank.

Für das Beimpfen der Blutplatten wurden die Milchen unmittelbar nach der Entnahme oder am nächsten Tag nach Aufbewahrung im Kühlschrank bei +8° C gut durchgemischt, in Zentrifugenröhrchen gefüllt und bei 3000 U/min 10 Minuten zentrifugiert. Die Blutplatten wurden mit dem gewonnenen Sediment mit einer Öse von 3 mm Durchmesser beimpft und 18 bis 24 Stunden bei 37°C bebrütet.

Zur Beurteilung des Wachstums - Reinkultur oder Vorhandensein von mindestens zehn nach Morphologie und Pigmentierung einheitliche Kolonien - wurden 5 bis 20 Kolonien mit +, 20 - 100 Kolonien mit ++ und > 100 Kolonien mit +++ klassifiziert.

Die Differenzierung der Streptokokken zur Erkennung des Streptococcus agalactiae wurde mit dem CAMP-Test durchgeführt. Hierzu werden auf eine Blutagarplatte der fragliche Stamm geradlinig und im rechten Winkel hierzu der β-Toxin bildende Staphylokokkenstamm Ontarius ausgestrichen. Bei Vorhandensein von Hämolysezonen an den Berührungsstellen der im rechten Winkel zueinander verlaufenden Impfstriche wird auf das Vorliegen von Sc. agalactiae geschlossen.

Bei der Differenzierung der Micrococcaceae wurden nur diejenigen als Staphylokokken angesprochen, deren Kolonien eine β-Hämolyse zeigten und die im flüssigen Tellurit-Glykokoll-Medium das Tellurit zu Tellur (schwarzer Bodensatz) reduzierten.
Das "Flüssige Tellurit-Glykokoll-Medium" (Kiel) enthält in 1000.0 ml Aqua dest. 3.5 g Sojapepton, 10.0 g Trypton, 6.5 g Hefeextrakt, 5.0 g d-Mannit, 10.0 g Glykokoll, 5.0 g Dikaliumhydrogenphosphat, 5.0 g

Lithiumchlorid, 10.0 g Natriumpyruvat. Nach 15 Minuten autoklavieren bei 121°C, Abkühlen, Zugabe von 5.7 ml einer 3.5 %igen Kaliumtellurit-lösung (Oxoid) unter sterilen Kautelen, werden jeweils 4.0 ml in sterile Reagenzröhrchen abgefüllt.
Zur Differenzierung wird ein derartiges "Tellurit-Röhrchen" mit 0.1 ml der fraglichen, gut durchmischten Milch beschickt und 18 bis 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Das Auftreten eines deutlich ausgebildeten schwarzen Bodensatzes mit oder ohne Trübung des Mediums wird als Vorliegen von Staphylokokken gewertet.

3.5. Hemmstoffnachweis

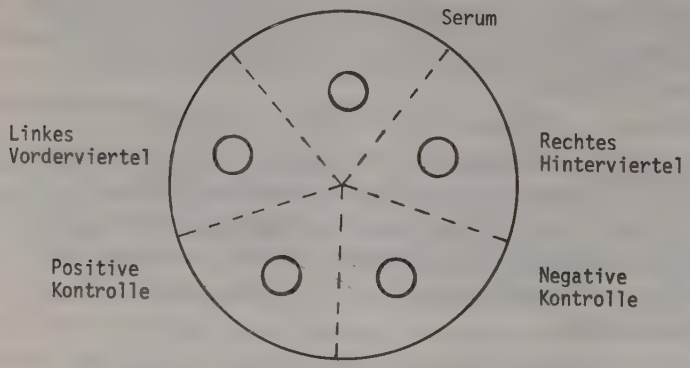
Für den Hemmstoffnachweis wurde das Agardiffusionsverfahren mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis C 953 als Testkeim mit einer Nachweisgrenze von 0.007 - 0.008 I.E. Penicillin angewendet (Anlage zur Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe). Der Stamm kann auf Nutrient-Schrägagar (Oxoid) bei Kühlschranktemperatur bis zu zwei Monaten gehalten werden.
Zur Herstellung des Schrägagars werden 28.0 g Fertigboden in 1000.0 ml Aqua dest. eingewogen, 15 bis 20 Minuten im Dampftopf gekocht, auf p_H 7.4 eingestellt, in Röhrchen abgefüllt, 15 bis 20 Minuten im Autoklaven sterilisiert und in Schräglage abgekühlt. Die Schrägagarröhrchen werden mit dem Testkeim beimpft, 24 Stunden bei 68°C inkubiert, bei gutem Bewuchs mit Paraffin verschlossen und im Kühlschrank gelagert.

Die Anzucht der Testkultur erfolgt in einer Nährbouillon aus 1.0 g Hefeextrakt, 2.0 g Trypton, 0.05 g Glucose auf 100.0 ml Aqua dest., die 30 Minuten im Dampftopf erhitzt, auf p_H 8.0 eingestellt und 20 Minuten bei 121°C autoklaviert wird. 10.0 ml Bouillon werden mit 2.0 ml Aqua dest.-Abschwemmung einer Schrägagarkultur beimpft und 18 Stunden im Wasserbad bei 60°C bebrütet.

Zur Herstellung der Testplatten wird der Antibiotikaagar GROVE und RANDALL-Medium I, Fa. MERCK, verwendet. Fünf Teile des auf 60°C erwärmten Antibiotikaagars werden mit einem Teil frisch hergestellter

Testkultur versetzt. 10 ml dieses kulturhaltigen Mediums werden in sterile Petrischalen ausgegossen. Die erstarrten Testplatten können im Kühlschrank bis 14 Tagen aufbewahrt werden.

Zur Durchführung des Hemmstoffnachweises wurde aus den Blutproben durch Zentrifugieren bei 4000 U/min Serum gewonnen, die Milchproben wurden durch Schütteln gut durchgemischt. Mittels steriler Stecknadel wurden hemmstofffreie Spezialfilterpapierplättchen (SCHLEICHER und SCHOLL, Nr. 2668) mit einem Durchmesser von 11 mm in die Probeflüssigkeiten getaucht und entsprechend der schematischen Darstellung auf den Testnährboden gelegt. Als negative Kontrolle diente ein mit antibiotikafreier Milch einer klinikeigenen Kuh getränktes Testplättchen, als positive Kontrolle ein auf einen Gehalt von 0.01 I.E. Penicillin G Na eingestelltes Testplättchen.



Die Platten wurden vier, bei zweifelhaften Ergebnissen bis sechs Stunden bei 68°C und gesättigter Wasserdampfatmosphäre bebrütet und danach abgelesen. Das Vorhandensein durchsichtiger Zonen um die Testplättchen zeigte an, daß Serum bzw. Milch des betreffenden Tieres das Wachstum von Bac. stearothermophilus var. calidolactis hemmende Substanzen enthielt. Angedeutete Hemmhofbreiten wurden als (+), Hemmhofbreiten bis 2.5 mm als + und über 2.5 mm als ++ klassifiziert.

3.6. Versuchsergebnisse

Die Untersuchungen auf Hemmstoffgehalt im Serum und in der Milch von Kühen nach intrauteriner Applikation unterschiedlicher handelsüblicher Antibiotikazubereitungen in jeweils zwei verschiedenen Dosierungen und die Ergebnisse der bakteriologischen Überprüfungen der Milchen sind in den folgenden tabellarischen Zusammenstellungen aufgeführt.

Die mit dem Zeichen (+) versehenen angedeuteten Hemmhofbreiten müssen als zweifelhafte Reaktionen gedeutet werden. Sie würden, auf Penicillin bezogen, Hemmstoffspuren in der Milch entsprechen oder sie sind unspezifisch. Hemmhofbreiten bis 2.5 mm, gekennzeichnet mit +, entsprechen einem Gehalt von bis zu 0.01 I.E./ml Milch und Hemmhofbreiten über 2.5 mm, gekennzeichnet mit ++ einem Gehalt von über 0.01 I.E./ml Milch.

Die bei den Ergebnissen der bakteriologischen Untersuchung aufgeführten Klassifizierungen + entsprechen 5 - 20, ++ 20 - 100 und +++ >100 Kolonien. Bei Vorliegen von Streptokokken wurde grundsätzlich der CAMP-Test durchgeführt, das Ergebnis jedoch nur bei positivem Ausfall in den Tabellen besonders ausgewiesen.

AUREOMYCIN - OBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 2514849				Kuh 145211				Kuh 89798				Kuh 679965				Kuh 139548			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	2.0	-	-	-	4.0	-	-	-	3.0	-	-	-	0.5	-	-	-	6.2
12		++	-	-	5.0	-	-	-	9.0	-	-	-	5.0	-	-	-	2.0	-	-	-	7.5
24		-	-	-	10.0	-	-	-	9.0	-	-	-	8.0	-	-	-	3.0	-	-	-	8.0
36		-	-	-	8.0	-	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	4.0	-	-	-	8.0
48		-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	10.0
60		-	-	-	10.0	-	-	-	11.0	-	-	-	12.0	-	-	-	7.0	-	-	-	9.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL Staph. ++ Strept. +++ α-Häm. Camp. + HR Strept. +++ Camp. +				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR Staph. +++				VL Mikrok. ++ Strept. + α-Häm. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

AUREOMICIN - UBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 628488				Kuh 1040507				Kuh 2559944				Kuh 1075153				Kuh ALMA			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl	-	-	-	5.0	-	-	-	7.0	-	-	-	4.0	-	-	-	5.0	-	-	-	4.7
12		-	-	-	5.9	-	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	1.0	-	++	-	8.5
24		-	-	-	9.0	-	-	-	8.0	-	-	-	12.0	-	-	-	3.0	+	-	-	9.0
36		-	-	-	9.0	-	-	-	9.0	-	-	-	10.0	-	-	-	3.0	-	-	-	6.5
48		-	-	-	11.0	-	-	-	9.0	-	-	-	13.0	-	-	-	6.0	-	-	-	9.5
60		-	-	-	11.0	-	-	-	11.0	-	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR Staph. +++				VL Strept.+++ α-Häm. HR Strept. + β-Häm.				VL neg. HR Strept.++ α-Häm.				VL neg. HR Strept. +				VL Strept. + HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

AUREOMYCIN - OBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 41174				Kuh 5950.				Kuh 54654				Kuh 62460				Kuh 700740			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	4.0	-	-	-	3.0	-	-	-	3.0	-	-	-	5.0	-	-	-	6.0
12		-	-	-	6.5	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.0	-	-	-	6.0
24		-	-	-	5.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	6.0
36		-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	+	-	-	5.0	-	-	-	7.0
48	2 Obl.	-	-	-	6.0	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.0	-	-	-	6.0
60		-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	8.0	-	-	-	6.0	-	-	-	7.0
72		-	-	-	7.0	-	-	-	8.0	-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	7.0
84		-	-	-	8.0	-	-	-	8.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	8.0
96		-	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	8.0
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL neg. HR Mikrok. ++ Strept. + α-Häm.				VL Mikrok. ++ Strept. ++ α-Häm. Camp.+ HR Strept. ++ α-Häm. Camp.+				VL Mikrok. ++ HR neg.				VL neg. HR Mikrok. +			
Besonderh.		Gebärparese				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 35776				Kuh 2564991				Kuh 12496				Kuh 17186				Kuh 7052089			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	6.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	2.0	-	-	-	5.0
12		-	-	-	8.0	-	-	-	8.0	-	-	-	14.0	-	-	-	5.0	-	-	-	8.0
24		(+)	-	-	8.0	-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	8.0
36		(+)	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	9.0
48	2 Obl.	+	-	-	9.0	++	-	-	11.0	-	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	9.0
60		-	-	-	12.0	-	-	-	13.0	-	-	-	9.0	-	-	-	10.0	-	-	-	9.0
72		(+)	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	9.0	-	-	++	11.0	-	-	-	9.0
84		-	-	-	14.0	-	-	-	14.0	-	-	-	11.0	+	-	-	10.0	-	-	-	10.0
96		(+)	-	-	9.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	12.0	-	-	-	9.0
108														-	-	-	9.0				
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR Strept.+ β-Häm.				VL neg. HR neg.				VL Mikrok. ++ Strept. + α-Häm. HR Mikrok. ++ Strept. + α-Häm.				VL Mikrok. + HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		Ret. sec., Abnahme vor Versuchsbeginn				----------				----------				Ret. sec., Abnahme vor Versuchsbeginn				----------			

CHLOROMYCETIN - OBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 48572				Kuh 2611540				Kuh 6306437				Kuh 155296				Kuh 679794			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	3.0	-	-	-	1.0	-	-	-	4.0	-	-	-	6.0	-	-	-	2.0
12		-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	5.0
24		-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	11.0	-	-	-	8.0	-	-	-	12.0
36		-	-	-	11.0	-	-	-	9.0	-	-	-	9.0	-	-	-	9.0	-	-	-	8.6
48		-	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	11.0	-	-	-	11.0	(+)	-	-	14.0
60		-	-	-	11.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL Mikrok. +++ HR Mikrok. +++				VL neg. HR neg.				VL Strept. + β-Häm. HR Strept. + β-Häm.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

CHLOROMYCETIN - OBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 67656				Kuh 35759				Kuh 2522175				Kuh 1009				Kuh 47572			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	2.0	-	(+)	-	2.0	-	-	-	9.0	-	-	-	8.0	-	-	-	11.0
12		-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	8.9	-	-	-	7.7
24		-	-	-	6.0	-	-	-	7.0	-	-	-	6.0	-	-	-	9.0	-	-	-	13.7
36		-	-	-	6.0	-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	8.0	-	-	-	6.0
48		-	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.0	-	-	-	9.0	-	-	-	13.0
60		-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL Strept.+++ ∝-Häm. HR Strept.+++ ∝-Häm.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

CHLOROMYCETIN - OBLETTEN

Std. post appl.	Applikation	Kuh 183122				Kuh 39783				Kuh 70877				Kuh 7137				Kuh 853			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	2.5	-	-	-	2.0	-	-	-	4.0	-	-	-	6.0	-	-	-	10.0
12		-	-	-	2.0	-	-	-	12.0	-	-	-	6.0	-	-	-	6.0	-	-	-	11.0
24		-	-	-	8.5	-	-	-	17.9	-	-	-	6.0	-	-	-	7.0	-	-	-	9.0
36		-	-	-	8.0	-	-	-	4.5	-	-	-	6.0	-	-	-	8.0	-	-	-	11.0
48	2 Obl.	-	-	-	14.0	-	-	-	10.6	-	-	-	7.0	-	-	-	8.0	-	-	-	10.0
60		-	-	-	5.5	-	-	-	5.3	-	-	-	6.0	-	-	-	9.0	-	-	-	11.0
72		-	-	-	14.5	-	-	-	11.0	-	-	-	7.0	-	-	-	8.0	-	-	-	10.0
84		-	-	-	5.5	-	-	-	5.1	-	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	11.0
96		-	-	-	16.6	-	-	-	16.0	-	-	-	8.0	-	-	-	9.0	-	-	-	11.0
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL Strept. + ∝-Häm. HR Strept. + ∝- Häm.				VL Mikrok. ++ Strept. + ∝-Häm. HR Mikrok. ++				VL neg. HR Staph. ++			
Besonderh.		----------				----------				----------				Zwillinge, Ret. sec., Abnahme vor Versuchsbeginn				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 7545178				Kuh 17485				Kuh 2607426				Kuh 7256741				Kuh 276			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	2 Obl.	-	-	-	6.0	-	-	-	4.0	-	-	-	5.0	-	-	-	2.0	-	-	-	2.0
12		-	-	-	6.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0
24		-	-	-	6.0	-	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	11.4	-	-	-	5.0
36		-	-	-	7.0	-	-	-	13.0	-	-	-	7.5	-	-	-	7.3	-	-	-	5.0
48	2 Obl.	-	-	-	6.8	-	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	11.5	-	-	-	7.0
60		-	-	-	8.0	-	-	-	14.0	-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	6.0
72		-	-	-	9.0	-	-	-	13.0	-	-	-	11.0	-	-	-	13.2	-	-	-	7.0
84		-	-	-	11.0	-	-	-	15.0	-	-	(+)	7.5	-	-	-	5.5	-	-	-	7.0
96		-	-	-	13.0	-	-	-	14.0	-	-	-	13.0	-	-	-	14.0	-	-	-	8.0
108		-	-	-	11.0	-	-	-	15.0	-	-	-						-	-	-	7.0
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL Strept. + α-Häm HR Strept. + α-Häm.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				Mikrok. ++ VL Strept. ++ α-Häm. Mikrok. ++ HR Strept. + β-Häm.			
Besonderh.		Ret. sec.				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 38521				Kuh 26459				Kuh 40040				Kuh 93576				Kuh 6334080			
		Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg
		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR	
0	40 ml	-	-	-	3.0	-	-	-	3.0	-	-	-	6.0	-	-	-	2.0	-	-	-	1.5
12		-	-	-	8.0	-	(+)	-	3.0	-	-	-	7.0	-	-	-	5.0	-	-	-	2.0
24		-	-	-	10.0	-	-	-	4.0	-	-	-	8.0	-	-	-	10.0	-	-	-	4.5
36		-	-	-	10.0	-	-	-	3.0	-	-	-	8.0	-	-	-	7.5	-	-	-	4.5
48		-	-	-	12.0	-	-	-	4.0	-	-	-	10.0	-	-	-	17.0	-	-	-	10.0
60		-	-	-	10.0	-	-	-	4.0	-	-	-	9.0	-	-	-	5.5	-	-	-	5.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL Strept. + ∝-Häm. HR Staph. + Strept. + ∝-Häm.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

AUREOMYCIN - SUSPENSION 2.5 %

Std. post appl.	Applikation	Kuh 137437				Kuh 2607848				Kuh 12385				Kuh 3037860				Kuh 37103			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	40 ml	-	-	-	5.0	-	-	-	0.8	-	-	-	2.0	-	-	-	2.0	-	-	-	4.0
12		-	-	-	5.0	-	-	-	0.4	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	9.0
24		-	-	-	6.0	-	-	-	4.2	-	-	-	8.5	-	-	-	10.0	-	-	-	11.0
36		-	-	-	7.0	-	-	-	1.8	-	-	-	3.0	-	-	-	6.5	-	-	-	9.0
48		-	-	-	10.9	-	-	-	6.0	-	-	-	7.0	-	-	-	15.0	-	-	-	11.0
60		-	-	-	9.0	-	-	-	2.4	-	-	-	3.0	-	-	-	6.2	-	-	-	11.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL Strept.+++ α-Häm. HR Strept. + β-Häm.				VL neg. HR Mikrok. +				VL neg. HR Strept. +				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

AUREOMYCIN - SUSPENSION 2.5 %

Std. post appl.	Applikation	Kuh 1068464				Kuh 54987				Kuh 277093				Kuh 50402				Kuh 6369502			
		Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg	Hemmstoff			Milch kg
		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR		Serum	Milch VL	Milch HR	
0	40 ml	-	-	+	2.0	-	-	-	2.0	-	-	-	2.0	-	-	-	8.0	-	-	-	5.0
12		-	-	-	4.0	-	-	-	6.0	-	-	-	3.0	-	-	-	8.0	-	-	-	4.5
24		-	-	-	4.0	-	-	-	9.0	-	-	-	4.7	-	-	-	8.0	-	-	-	7.5
36		-	-	-	5.0	-	-	-	10.0	-	-	-	3.0	-	-	-	9.0	-	-	-	5.5
48	40 ml	-	-	-	5.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.5	-	-	-	10.0	-	-	-	10.6
60		-	-	-	8.0	-	-	-	11.0	-	-	-	2.5	-	-	(+)	10.0	-	-	-	7.5
72		-	-	-	8.0	-	-	-	11.0	-	-	-	7.5	-	-	(+)	12.0	-	-	-	15.0
84		-	-	-	9.0	-	-	-	12.0	-	-	-	3.5	-	-	-	10.0	-	-	-	5.5
96		-	-	-	8.0	-	-	-	11.0	-	-	-	9.0	-	-	-	12.0	-	-	-	16.0
108		-	-	-	10.0	-	-	-	12.0												
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR Strept.+++α-Häm.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL Mikrok. ++ Strept. + HR Strept. ++ α-Häm.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 28118				Kuh 8425273				Kuh LILO				Kuh 46383				Kuh 11354			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	40 ml	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0	-	-	-	2.0
12		-	-	-	6.0	-	-	-	6.0	-	-	-	6.0	-	-	-	10.0	-	-	-	4.0
24		-	-	-	5.0	-	-	-	9.0	-	-	-	7.5	-	-	-	10.0	-	-	-	8.0
36		-	-	-	8.0	-	-	-	5.0	-	-	-	13.0	-	-	-	12.0	-	-	-	9.0
48	40 ml	-	-	-	6.0	+	-	-	12.0	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	9.0
60		-	-	-	9.0	-	-	-	9.0	-	-	-	19.2	-	-	-	12.0	-	-	-	10.0
72		-	-	-	9.0	-	-	-	12.0	-	-	-	7.6	-	-	-	10.0	-	-	-	10.0
84		-	-	-	12.0	-	-	-	8.0	-	-	-	19.5	-	(+)	-	12.0	-	-	-	10.0
96		-	-	-	10.0	-	-	-	14.0	-	-	-	7.5	-	(+)	-	11.0	-	-	-	10.0
108		-	-	-	12.0	-	-	-	7.0					-	-	-	12.0				
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR Strept.+ β-Häm.				VL neg. HR Strept.++ α-Häm.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh LORI				Kuh 2501991				Kuh 7765				Kuh 468				Kuh 12944			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	20 ml	-	-	-	5.0	-	-	-	3.0	-	-	-	4.0	-	-	-	2.0	-	-	-	4.0
12		-	-	-	10.0	+	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	-	-	2.5	++	+	+	10.0
24		-	-	-	6.0	+	-	-	10.0	-	-	-	11.0	-	-	-	4.6	+	-	+	12.0
36		-	-	(+)	10.5	+	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	7.7	-	-	-	10.0
48		-	-	-	6.0	-	-	-	11.0	-	-	-	11.0	-	-	-	5.2	-	-	-	13.0
60		-	-	-	11.0	-	-	-	10.0	-	-	-	11.0	-	-	-	8.5	-	-	-	13.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL Strept. + α-Häm. HR neg.				VL Mikrok. ++ Strept. + HR Strept. ++ α-Häm.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 88				Kuh 7513844				Kuh 46				Kuh 84490				Kuh 6318017			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	20 ml	-	-	-	4.0	-	-	-	6.0	-	-	-	2.5	-	-	-	4.0	-	-	-	3.0
12		-	-	-	5.3	-	-	+	9.0	-	+	(+)	11.0	+	-	-	10.0	-	-	-	6.0
24		-	-	-	10.5	-	-	-	9.0	-	+	+	12.5	-	-	-	8.0	-	-	-	7.5
36		-	-	-	8.5	-	-	-	11.0	-	-	-	16.0	-	-	-	8.0	-	-	-	11.7
48		-	-	-	14.3	-	-	-	10.0	-	-	-	6.5	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0
60		-	-	-	7.2	-	-	-	12.0	-	-	-	16.5	-	-	-	9.0	-	-	-	16.0
72																					
84																					
96																					
108																					
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL neg. HR neg.				VL Strept. ++ α-Häm HR Strept. ++ α-Häm				VL Staph. +++ HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 14783				Kuh 15193				Kuh 6302481				Kuh 15860				Kuh 31848			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	20 ml	-	-	-	2.0	-	-	-	4.0	-	-	-	3.0	-	-	-	3.0	-	-	-	6.0
12		++	++	++	5.0	(+)	-	(+)	5.0	-	-	-	7.0	-	-	-	6.0	++	+	+	7.0
24		++	++	++	5.5	-	-	-	7.5	-	-	-	7.5	-	-	-	6.5	-	+	+	6.0
36		++	++	++	2.3	-	-	-	10.0	-	-	-	15.5.	-	-	-	5.5	-	-	-	10.0
48	20 ml	+	-	-	5.6	-	-	-	8.0	-	-	-	4.3	-	-	-	7.0	-	-	+	9.0
60		-	-	-	3.0	(+)	-	-	13.0	-	-	-	16.0	+	-	-	5.5	-	-	-	12.0
72		-	+	+	7.5	-	-	-	7.5	-	-	-	6.0	+	-	-	7.2	++	-	-	9.0
84		-	-	-	3.2	-	-	-	15.5	-	-	-	17.0	+	-	-	7.0	-	-	-	12.0
96		+	-	+	8.8	-	-	-	7.5	-	-	-	6.5	-	-	-	8.0	-	-	-	9.0
108		-	-	-	4.5									-	-	-	9.0				
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL Mikrok. ++ HR Mikrok. ++				VL neg. HR Staph. ++				VL neg. HR Strept. + ∝-Häm.				VL Strept.+++ ∝-Häm. HR Strept. + ∝-Häm.				VL neg. HR Strept. +			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				----------			

Std. post appl.	Applikation	Kuh 2526377				Kuh 51050				Kuh 1050				Kuh 60235				Kuh INKA			
		Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch	Hemmstoff			Milch
		Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg	Serum	Milch VL	Milch HR	kg
0	20 ml	-	-	-	3.0	-	-	-	3.0	-	-	-	0.5	(+)	-	-	5.0	-	-	-	5.0
12		++	-	-	6.0	++	-	-	7.0	++	+	+	1.5	++	-	-	5.0	-	+	-	6.0
24		-	-	-	6.0	-	-	-	8.0	++	+	+	7.0	+	-	(+)	6.0	-	++	-	10.0
36		-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	-	-	-	7.0	++	-	-	5.0				
48	20 ml	-	-	-	10.0	-	-	-	8.0	-	-	-	10.0	-	-	-	6.0	-	-	-	10.5
60		-	-	-	9.0	+	-	-	9.0	++	(+)	(+)	11.0	++	+	-	6.0	++	++	-	7.5
72		-	-	-	10.0	+	-	-	9.0	-	-	-	12.0	++	++	-	6.0	++	+	-	11.0
84		-	-	-	10.0	-	-	-	9.0	-	-	-	11.0	++	+	-	6.0	+	-	-	8.0
96		-	-	-	10.0	-	-	-	10.0	-	-	-	12.0	+	-	-	8.0	-	-	-	11.5
108		-	-	-	11.0	-	-	-	8.0					-	-	-	6.0				
Bakt. Bef. vor Vers.-Beginn		VL Strept. + ∝-Häm. HR neg.				VL neg. HR neg.				VL neg. HR Strept. + ∝-Häm.				VL Strept. + -Häm. HR neg.				VL neg. HR neg.			
Besonderh.		----------				----------				----------				----------				Zwillinge, Ret. Sec. Abnahme vor Versuchsbeginn			

4. Diskussion

4.1. Methodik

In den vorliegenden Versuchen an 80 gesunden Kühen sollte überprüft werden, ob und inwieweit bis zu 24 Stunden nach der Geburt intrauterin applizierte Antibiotika,wie sie in handelsmäßigen Zubereitungen praxisüblich zur Prophylaxe - auch in der Therapie - bakterieller puerperaler Uterusaffektionen zur Anwendung kommen, mit der Milch ausgeschieden werden. Voraussetzung für das Auftreten intrauterin verabfolgter Stoffe in der Milch ist deren Resorption aus dem Uterus in den Blutkreislauf und ihr Übergang aus dem Blut in die Milchdrüse.

Das hohe Resorptionspotential des Vaginalraumes für eine Vielzahl pharmakologischer Stoffe ist durch klinische Beobachtungen beim Menschen und experimentelle Untersuchungen an Hunden, Katzen und Kaninchen seit langem bekannt. Gleiche Beobachtungen betrafen später auch das Cavum uteri des Menschen (Literaturhinweise bei BIERSCHWAL et a., 1955). Die klinischen Erfahrungen mit dem erstmaligen intrauterinen Einsatz von Sulfonamiden bei Puerperalstörungen des Rindes und die dabei beobachteten Besserungen des Allgemeinbefindens dürften GÖTZE (1942) dazu veranlaßt haben, die gleichen resorptiven Eigenschaften auch für den Uterus des Rindes anzunehmen und für intrauterin anzuwendende Pharmaka neben Gewebsfreundlichkeit und örtlicher Keimhemmung auch eine "Fernwirkung" im Organismus zu postulieren. Gezielte Untersuchungen mit Sulfamethazin (BIERSCHWAL et al., 1955), Chlortetracyclin (RETTINGER, 1955; BIERSCHWAL et al., 1956) und Penicillin (PREHL, 1956) bewiesen dann die hohe Resorptionsfähigkeit des Rinderuterus. Diese Befunde wurden in der Folgezeit durch viele Berichte bestätigt. Zusätzlich ist ihnen zu entnehmen, daß Sulfonamide und Antibiotika, gleichgültig ob in wässeriger, öliger oder fester Form (Uterusstäbe), bereits innerhalb von zwei Stunden nach der intrauterinen Applikation im Serum die Höchstwerte erreichen, allerdings rasch innerhalb 24 bis 36 Stunden wieder auf den Nullwert abfallen. Die Beziehung zwischen Resorptionsfähigkeit und Status der Gebärmutter ist bisher nicht eindeutig geklärt. Den bisherigen Berichten ist zu

entnehmen:

- die Höhe des Blutspiegels nach intrauteriner Applikation von Tetracyclin ist abhängig von der Höhe der verabfolgten Dosis (SCHIRMER, 1957)
- Uteri scheinen Sulfonamide im Proöstrus und Östrus stärker zu resorbieren als im Postöstrus und Anöstrus (MILLER u. ROUSE, 1970)
- für die Resorption verschiedener Penicilline scheint keine Abhängigkeit von der Zyklusphase bzw. dem Zustand des Endometriums zu bestehen (UHLIG, 1973)
- die Resorptionsfähigkeit des Uterus für Antibiotika scheint im frühen Puerperium am geringsten zu sein und mit steigendem Abstand von der Geburt zuzunehmen. Das gilt nicht für Sulfonamide (RIGHTER et al., 1975)
- Uteri im Puerperium scheinen unterschiedliche Resorptionsfähigkeit zu haben (MAY et al., 1975)
- die Resorption bei ungestörtem Puerperium scheint höher zu sein als bei gestörtem Puerperium (GEDEK, 1975 b)
- die Resorption nimmt mit dem Schweregrad einer Endometritis ab (BIVETTI u. BERCHTOLD, 1974)
- bei Vorliegen einer Nachgeburtsverhaltung scheint die Resorption verzögert oder aufgehoben zu sein (MAURER-SCHWEIZER, 1973; MAY et al., 1975)

Der Obertritt aus dem Blut in die Milchdrüse ist für eine große Zahl parenteral und oral zugeführter Arzneimittel oder anderer Stoffe seit langem bekannt (Zusammenstellung bei REUSSE, 1961). Das gilt auch für die im Augenblick in der Therapie gebräuchlichen Sulfonamide und Antibiotika. Grundsätzlich ist aber die Passage durch das Milchdrüsenepithel nicht für jede Substanz so unbehindert und in unbegrenzter Menge möglich wie bei einer einfachen Diffusion, bei der die Transferate sich direkt proportional zum Konzentrationsgradienten um die

Membran verhalten. Vielmehr sind p_H-Wert, Proteinbindung, Lipoidlöslichkeit und Molekulargewicht ausschlaggebende Faktoren für den Übergang eines Stoffes aus dem Blut in die Milchdrüse (ZIV u. SULMAN, 1973) und erklären die unterschiedlichen Konzentrationen im Serum und in der Milch. WALTER und HEILMEYER (1969) geben für Frauenmilch gegenüber der Serumkonzentration einen Gehalt an Sulfonamiden von 5 bis 15 %, an Penicillin von 5 bis 10 %, an Streptomycin bis 100 %, an Tetracyclin 50 bis 100 % und Chloramphenicol 0 bis 50 % an. Die für die Feststellung dieser Werte verwendeten Methoden werden nicht erwähnt.

Die Fähigkeit des Milchdrüsenepithels zur absoluten oder partiellen Fernhaltung von Blutbestandteilen ist jedoch eng an den physiologisch intakten Zustand gebunden. Jede Schädigung der Blut-Milch-Schranke, wie sie durch Entzündungen bakterieller oder abakterieller Ursache provoziert wird, führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit und zum Übergehen von Blut, Plasma, Serum und den darin enthaltenen artifiziell zugeführten Fremdsubstanzen in die Milch, wobei sie sich mengenmäßig direkt proportional zum Grad der jeweiligen Schädigung verhalten (DIERNHOFER, 1955/1956). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei Untersuchungen über den Ausscheidungsmodus parenteral oder oral zugeführter Stoffe mit der Milch auch den Gesundheitszustand der Milchdrüse zu berücksichtigen. Für die Feststellung eines Entzündungszustandes ist, sofern nicht bereits visuell an der veränderten Beschaffenheit des Milchdrüsensekretes und klinisch an bestimmten Merkmalen der Milchdrüsenkonsistenz erkennbar, die Bestimmung des Zellgehaltes und, zur Ursachenabgrenzung zwischen infektiös und nichtinfektiös, die bakteriologische Untersuchung der Milch notwendig. In den eigenen Untersuchungen an klinisch sekretorisch unverdächtigen Eutervierteln wurden keine Zellzahlbestimmungen vorgenommen, da sich die Tiere in der Kolostralperiode mit dem damit verbundenen extrem hohen Zellgehalt im Kolostrum befanden, der eine Aussage über einen möglichen Entzündungszustand in der Milchdrüse nicht gestattet. Die Ergebnisse der nur allein durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen der Milch erlauben deshalb nicht eine definitive Aussage über den Gesundheitszustand des überprüften Viertels, sondern begründen nur den Verdacht auf das Vorhandensein einer keimbedingten Entzündung.

In den eigenen Untersuchungen wurden für den Hemmstoffnachweis in der Milch ein Vorderviertel und ein Hinterviertel, schräg gegenüberliegend, der linken und der rechten Euterhälfte gewählt. Dieser Modus berührt die Frage nach der Möglichkeit des Oberganges von Antibiotika von einem Euterviertel zum anderen. Eine derartige Passage ist schon frühzeitig durch gezielte Untersuchungen nach der intramammären Instillation von Antibiotika in nur ein Euterviertel bestätigt worden. Für diesen Vorgang liegt die Erklärung nahe, daß das applizierte Antibiotikum zunächst die Milch-Blut-Schranke des therapierten Viertels durchdringt und über den Weg des Blutkreislaufes dann die Blut-Milch-Schranke der nicht therapierten Euterviertel passiert. Bei den Euterverteln einer Seite ist aber auch die Möglichkeit nicht auszuschliessen, daß ein direkter Übergang des Wirkstoffes zwischen Vorder- und Hinterviertel stattfindet, da beide nur durch eine sehr feine, ausschließlich histologisch nachweisbare Membran getrennt sind. Ein Übergang zwischen den Eutervierteln der beiden Seiten dagegen erscheint ausgeschlossen, da rechte und linke Euterhälfte durch die dicke Sehnenplatte des Ligamentum suspensorium mammae voneinander separiert sind. Aus diesen Überlegungen erklärt sich die Wahl der schräg gegenüberliegenden Viertel für die eigenen Untersuchungen.

Zum Nachweis von Hemmstoffen in der Milch wurde eine große Zahl von Nachweismethoden entwickelt, von denen derzeit nur die indirekten biologischen Nachweisverfahren für den routinemäßigen Einsatz geeignet sind. Die im Augenblick gebräuchlichsten Methoden beruhen auf dem Nachweis einer direkten Wachstumshemmung von Testkeimen im sogenannten Plattendiffusionstest oder auf dem Nachweis der verzögerten Milchsäuerung nach Zusatz von Testkeimen, den sogenannten Säuerungs- und Reduktionsmethoden. Bisher mangelt es in Deutschland noch an einer ausreichenden Standardisierung der Verfahren, so daß der Vergleich und die Beurteilung der Ergebnisse verschiedener Untersucher nur schwer oder gar nicht möglich ist.
Für die eigenen Untersuchungen wurde das eine von zwei in der Hygieneverordnung über die Milch-ab-Hof-Abgabe vorgeschriebenen Verfahren, der Agardiffusionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis ange-

wendet. Dieser Test zeigt folgende, in der Verordnung ausgewiesene Minimalkonzentration an:

Penicillin G - Kalium	0.007 - 0.008 I.E./ml
Streptomycin (Base)	10.0 Gamma/ml
Chlortetracyclin	0.7 Gamma/ml

Andere Antibiotika werden in der Verordnung nicht erwähnt.

Einschränkend zum Wert des Hemmstoffnachweises in der Milch ist zu berücksichtigen, daß positive Ergebnisse nicht in allen Fällen auf der Gegenwart von Antibiotika beruhen. So enthalten einige Kulturpflanzen natürliche antibiotische Substanzen, die für deren Resistenz gegenüber Schädlingen von Bedeutung sind und möglicherweise über das Futter in die Milch übergehen können (RENNER, 1974). Zu berücksichtigen ist weiterhin die natürliche Bakterizidie der Milch. Sie beruht auf verschiedenen keimhemmenden Inhaltstoffen oder Systemen in der Milch, als sogenannte Lactenine bekannt, die sich in ihrer antibakteriellen Spezifität unterscheiden. Eines dieser bereits näher untersuchten Agentien ist das Lactoferrin, das im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen besonders interessiert, da es auf den im Hemmstofftest verwendeten Bac. stearothermophilus bakteriostatisch wirkt (ORAM u. REITER, 1968). Bemerkenswert ist bezüglich der eigenen Versuche weiterhin, daß die Lactoferrinkonzentration in der Kolostralmilch wesentlich höher ist, als in reifer Milch (SENFT u. KLOBASA, 1973). Die natürliche Bakterizidie der Milch kann demnach einen Antibiotikagehalt vortäuschen (SINELL, 1966).

4.2. Versuchsergebnisse

Im Folgenden sind aus der Aufstellung der Versuchsergebnisse die Daten der Tiere zur Diskussion herausgezogen worden, bei denen Hemmstoff im Serum und in der Milch oder nur in einem der beiden Medien nachweisbar war.

Chlortetracyclin-Obletten

Applikation: 1000 mg/ 10 Tiere
Hemmstoffpositiv: 1 Tier Serum
1 Tier Serum und Milch

Tier 1

Serum	:	12 Stunden ++
Milch	VL:	-
	HR:	-
Bakt. Befund	VL:	Staph. ++, Strept. +++, α-Häm. CAMP-Test +
	HR:	Strept. +++, CAMP-Test +

Tier 2

Serum	:	24 Stunden +
Milch	VL:	12 Stunden ++
	HR:	-
Bakt. Befund	VL:	Strept. +
	HR:	-

Bei Tier 1 hatte das Serum nach 12 Stunden einen deutlichen Hemmstoffgehalt, der nach 24 Stunden nicht mehr vorhanden war. Das entspricht den Mitteilungen anderer Untersucher insofern, als die Resorption einer antibiotischen Substanz aus dem Uterus sehr rasch erfolgt, die Ausscheidung aber ebenso schnell abgeschlossen ist.

In den Milchen beider Viertel konnte ein hoher Gehalt an Galtstreptokokken, in einem Viertel zusätzlich an Staphylokokken, festgestellt werden. Der starke Befall mit Keimen und deren Euterpathogenität hätten einen Entzündungszustand, eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Milch-Schranke und damit auch das Vorhandensein von Hemmstoffen in der Milch erwarten lassen können. Beide Viertel waren jedoch hemmstoffnegativ. Als Ursache für diesen Befund kann nur vermutet werden, daß Hemmstoff entweder nicht oder nur in Mengen unterhalb der in der angeführten Verordnung angegebenen Minimalkonzentration von 0.7 Gamma/ml in die Milch überging oder daß der Test zum Nachweis von Chlortetracyclin nicht genügend empfindlich ist.

Bei Tier 2 fällt die zeitliche Diskrepanz des Hemmstoffgehaltes im Serum erst nach 24 Stunden in mittlerer und in der Milch bereits nach 12 Stunden in hoher Menge auf. Dieser Befund ist nicht erklärbar.

In dieser Versuchsgruppe von 10 Tieren mit einer einmaligen intrauterinen Applikation von 1000 mg Chlortetracyclin in Oblettenform war nur bei einem Tier einmal 12 Stunden nach der Behandlung die Milch eines Viertels deutlich hemmstoffpositiv.

Applikation : 2 x 1000 mg im Abstand von 48 Stunden/ 10 Tiere
Hemmstoffpositiv: 3 Tiere Serum
1 Tier Serum und Milch

Tier 1

Serum	:	36 Stunden +
Milch	VL:	-
	HR:	-
Bakt. Befund	VL:	Mikrokokken +
	HR:	-

Tier 2

Serum	:	24 (+), 36 (+), 48 +, 72 (+), 96 (+) Stunden
Milch	VL:	-
	HR:	-
Bakt. Befund	VL:	-
	HR:	Strept. +, β-Häm.

Tier 3

Serum	:	48 Stunden ++
Milch	VL:	-
	HR:	-
Bakt. Befund	VL:	-
	HR:	-

Tier 4

Serum	:	84 Stunden ++
Milch	VL:	-
	HR:	72 Stunden ++
Bakt. Befund	VL:	Mikrokokken +
	HR:	-

Bei den Tieren 1 bis 3 war Hemmstoff im Serum nachweisbar. Zu beachten ist, sofern die nur angedeuteten Hemmhöfe bei Tier 2 als höchstwahrscheinlich unspezifisch unberücksichtigt bleiben, daß der Hemmstoff erst spät nach 36 bis 48 Stunden im Serum auftrat. Das widerspricht den bisherigen Erfahrungen, daß intrauterin verabfolgte Antibiotika relativ schnell resorbiert, aber auch schnell innerhalb von 24 bis höchstens 36 Stunden im Serum nicht mehr nachweisbar sind. Möglicherweise war bei diesen Tieren aufgrund eines besonderen Uterusstatus die Resorption verzögert. Bemerkenswert ist weiterhin, daß die zweite Applikation von jeweils 1000 mg Wirkstoff keinen Einfluß auf den Serum-Hemmstoffgehalt hatte. Die Milchen dieser drei Tiere waren hemmstofffrei, der bakteriologische Befund in zwei Vierteln war ohne Einfluß.

Bei Tier 4 war erst 36 Stunden nach der zweiten Wirkstoffapplikation das Serum deutlich hemmstoffpositiv, die Milch eines Viertels, ohne bakteriologischen Befund, dagegen bereits 12 Stunden vorher, demnach 24 Stunden nach der zweiten Medikation.

In dieser Versuchsgruppe von 10 Tieren mit einer im Abstand von 48 Stunden zweimaligen Applikation von 1000 mg Chlortetracyclin in Stabform war nur bei einem Tier einmalig 24 Stunden nach der zweiten Behandlung die Milch eines Viertels deutlich hemmstoffpositiv.

Mit den Ergebnissen der eigenen Versuche sind nur die von MEMMEL et al. (1974) vergleichbar. Sie verabfolgten an 11 Kühe nach der Geburt intrauterin das gleiche Chlortetracyclin-Präparat in Oblettenform und benutzten zum Hemmstoffnachweis den auch in der Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe empfohlenen Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis, für den die gleiche Empfindlichkeit wie für den Agardiffusionstest mit dem gleichen Keim gilt. Die intrauterine Dosierung betrug bei vier Kühen je 1000 mg, bei zwei Kühen je 1500 mg, bei zwei Kühen je 2000 mg, bei einer Kuh 2500 mg, bei einer Kuh 4000 mg und bei einer Kuh 5000 mg. Nur bei zwei Tieren (2000 bzw. 5000 mg) war der Hemmstoffnachweis positiv. Diese Tiere

können für den Vergleich aber nicht berücksicht werden, weil sie zusätzlich zur intrauterinen Chlortetracyclin-Gabe parenteral mit Penicillin behandelt worden waren. Da der angegebene Test besonders auf Penicillin anspricht, wurde bei diesen beiden Tieren mit Sicherheit nur das Penicillin in der Milch als Hemmstoff nachgewiesen.

Im Hinblick auf die eigenen Versuchsergebnisse und die von MEMMEL et al. (1974) ist die Mitteilung von GEDEK et al. (1975 b) von Interesse. Sie untersuchten ebenfalls die Milchausscheidung von Chlortetracyclin (Oblettenform) nach intrauteriner Applikation in einer Menge von 1000 mg an fünf Kühen mit ungestörtem und vier Kühen mit gestörtem Puerperium und 1500 mg an vier Kühen mit ungestörtem Puerperium. Zum Hemmstoffnachweis benutzten sie die von der amerikanischen Food and Drug Administration für Chlortetracyclin angegebene Referenzmethode Agardiffusionstest mit Bac. cereus var. mycoides. Sie konnten bei allen 13 Kühen Hemmstoffe in der Milch nachweisen, bei ungestörtem Puerperium bis zu 72, bei gestörtem Puerperium bis zu 36 Stunden. Die Maximalmilchspiegel von 0.1-0.2 Gamma/ml nach 1000 mg Chlortetracyclin und 0.1-0.3 Gamma/ml nach 1500 mg Chlortetracyclin waren innerhalb von 12 bis 36 Stunden, im Mittel 24 Stunden, nach der Behandlung erreicht.

Daraus ist zu folgern, daß Chlortetracyclin auch nach nur einmaliger intrauteriner Gabe von 1000 mg in jedem Fall mit der Milch ausgeschieden wird und daß der Brillantschwarz-Reduktionstest bzw. das Agardiffusionsverfahren mit Bac.stearothermophilus var. calidolactis das Vorhandensein von Chlortetracyclin in den in Betracht kommenden Konzentrationen in der Milch nicht oder nicht mit der notwendigen Sicherheit anzeigt.

Chloromycetin-Obletten

Applikation: 1000 mg/ 10 Tiere

In dieser Versuchsgruppe von 10 Tieren mit einer einmaligen intrauterinen Applikation von 1000 mg Chloramphenicol in Oblettenform waren im Serum keine Hemmstoffe nachweisbar, in der Milch nur bei zwei Tieren in Spuren. Bei einem Tier 48 Stunden nach der Behandlung, bei einem weiteren

Tier bereits vor der ersten Wirkstoffapplikation. In beiden Fällen sind diese Reaktionen als unspezifisch zu beurteilen.

Applikation: 2 x 1000 mg im Abstand von 48 Stunden/ 10 Tiere

In dieser Versuchsgruppe von 10 Tieren war zweimal Hemmstoff nachzuweisen, einmal im Serum mit deutlicher Reaktion, jedoch bereits vor der Behandlung, bei dem zweiten Tier in Spuren nach 84 Stunden. Auch in diesen Fällen handelt es sich um unspezifische Reaktionen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Chloramphenicol nach einmaliger intrauteriner Applikation von 1000 mg und zweimaliger intrauteriner Verabfolgung von je 1000 mg im Abstand von 48 Stunden weder im Serum noch in der Milch der 20 Versuchstiere nachzuweisen war.

Vergleichbare Befunde von Untersuchungen nach intrauteriner Verabfolgung des gleichen Wirkstoffes mit der gleichen Untersuchungsmethodik sind bisher nicht veröffentlicht.

Nur GEDEK et al. (1975 a, b) untersuchten die Milch von Kühen nach intrauteriner Applikation von jeweils 2000 mg Chloramphenicol im Östrus, im gestörten und ungestörtem Puerperium, benutzten als Nachweisverfahren allerdings die Agardiffusion mit Sarcina lutea ATCC 9341 als Testkeim. In keinem Fall konnte in der Milch Hemmstoff nachgewiesen werden. Das bedeutet aber nicht, daß parenteral, intramammär oder intrauterin zugeführtes Chloramphenicol nicht mit der Milch ausgeschieden wird. HAMANN et al. (1975) konnten mit einer von ihnen entwickelten gaschromatographischen Methode - wegen des technischen und apparativen Aufwandes für Massenuntersuchungen ungeeignet - in der Milch eines mit 2000 mg Chloramphenicol behandelten Euterviertels dessen Ausscheidung für 24 Stunden nachweisen. Der Gipfel lag nach 6 Stunden bei 800 ppm, fiel sehr rasch zum 12Stundenwert von 4 ppm und hatte nach 24 Stunden den Wert von 0.01 ppm erreicht. Dieser Befund bestätigt im übrigen die Mitteilung von PILLOUD (1973) über die rasche Ausscheidung von Chloramphenicol beim Rind. HAMANN et al. (1975) verglichen in dem angeführten Versuch gleichlaufend mit der Gaschromatographie den Chloramphenicolgehalt in der Milch mit dem Brillantschwarz-Reduktionstest mit

Bac. stearothermophilus var. calidolactis. Er zeigte nur 6 Stunden nach der intramammären Zufuhr des Wirkstoffes, entsprechend dem höchsten gaschromatographischen Wert, eine positive Reaktion.

Abgesehen davon, daß aus dem Ergebnis nur eines Versuches an nur einem Tier auf die Brauchbarkeit eines biologischen Nachweisverfahrens nicht geschlossen werden kann, mußten bei der hier angewendeten hochdosierten intramammären Wirkstoffzufuhr wesentlich höhere Wirkstoffspiegel in der Milch auftreten, als sie nach normaler therapeutischer parenteraler oder uteriner Chloramphenicolmedikation zu erwarten sind. Die Milchspiegel dürften sich hier in einer Höhe bewegen, die durch den von GEDEK et al. (1975) verwendeten, oben angeführten Test mit einer Erfahrungsgrenze von 3.1 mcg nicht mehr angezeigt werden. Feiner zeichnende biologische Nachweisverfahren für Chloramphenicol sind derzeit nicht bekannt.

Letztlich erhebt sich die Frage, ob die Ausscheidung von Chloramphenicol mit der Milch in hygienischer und milchtechnologischer Hinsicht überhaupt von wesentlicher Bedeutung ist, da, wenn den Ergebnissen der gaschromatographischen Untersuchungen von HAMANN et al. (1975) gefolgt wird, der Milchspiegel selbst nach hochdosierter intramammärer Instillation bereits nach 12 Stunden nur noch den Wert von 4 ppm anzeigt, nach 24 Stunden schon bei 0.01 ppm angelangt und danach negativ ist.

Chlortetracyclin-Suspension - ölig

Applikation: 1000 mg/ 10 Tiere

In dieser Versuchsgruppe von 10 Tieren mit einer einmaligen intrauterinen Applikation von 1000 mg Chlortetracyclin in öliger Suspension war bei einem Tier einmal im Serum 24 Stunden nach der Applikation deutlich Hemmstoff nachweisbar, bei einem weiteren Tier nach 12 Stunden in der Milch in Spuren. Der letzte Befund kann als unspezifisch eingestuft werden.

Applikation: 2 x 1000 mg im Abstand von 48 Stunden/ 10 Tiere

In dieser Gruppe von 10 Tieren war einmal bei einem Tier im Serum der Hemmstofftest nach 48 Stunden positiv. Dieser Befund muß als unspezifisch angesprochen werden. In der Milch von drei Tieren, jeweils nur in einem Viertel, nach 12 und 24 Stunden, nach 36 und 48 Stunden und nach 36 Stunden nach der zweiten Medikation waren Hemmstoffspuren vorhanden. Bei einem weiteren Tier war die Milch eines Viertels bereits vor der Behandlung einmal hemmstoffpositiv. In allen Fällen sind diese Reaktionen als unspezifisch anzusprechen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Chlortetracyclin als ölige Suspension, einmalig oder zweimalig in Mengen von jeweils 1000 mg Wirkstoff intrauterin verabfolgt, mit dem Agardiffusionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis in der Milch nicht nachgewiesen werden kann. In der Hygieneverordnung für die Milch-ab-Hof-Abgabe ist als Erfassungsgrenze dieses Nachweisverfahrens 0.7 Gamma Chlortetracyclin je ml Milch angegeben.

Vergleichbare Untersuchungen mit dem gleichen Präparat sind nur von GEDEK et al. (1975 a) vorgenommen worden. An jeweils drei Kühe außerhalb des Puerperiums, meist im Östrus befindlich, wurden einmalig jeweils 500 mg, 1000 mg und bis zu 1700 mg ölige Chlortetracyclin-Suspension intrauterin verabfolgt. Zum Hemmstoffnachweis wurde das Agardiffusionsverfahren mit Bac. cereus var. mycoides angewendet, dessen Erfassungsgrenze bei 0.06 mcg/ml Milch liegt. Dieser Test zeigt demnach noch Chlortetracyclinmengen in der Milch an, die um mehr als eine Potenz niedriger liegen, als das in der erwähnten Hygieneverordnung empfohlene Nachweisverfahren mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis. Auch mit dieser, von der amerikanischen FDA empfohlenen Referenzmethode konnte bei allen neun Versuchskühen Hemmstoff in der Milch nicht nachgewiesen werden.

PNF - Suspension

Bei dieser Arzneimittelspezialität für die intramammäre und intrauterine Anwendung handelt es sich um eine Kombination von Procain-Penicillin G, Neomycin-Sulfat, Nitrofurazon, Prednisolon und Vitamin A in öliger Suspension. Der Anteil an Prednisolon und Vitamin A kann in den folgenden Betrachtungen unberücksichtigt bleiben, da das hier vorliegende Problem davon nicht näher berührt wird.

Applikation	:	1 Mio I.E. Procain-Penicillin G + 1200 mg Neomycin-Sulfat + 200 mg Nitrofurazon / 10 Tiere
Hemmstoffpositiv	:	2 Tiere Serum 3 Tiere Milch 1 Tier Serum und Milch
Serum	Tier 1:	12 +, 24 +, 36 + Stunden
	Tier 2:	12 + Stunden
Milch	Tier 1:	12 + Stunden
	Tier 2:	12 +, (+), 24 ++ Stunden
	Tier 3:	36 (+) Stunden
Serum und Milch	Tier 1:	Serum 12 ++, 24 + Stunden Milch 12 +,+, 24 + Stunden

Demnach war Hemmstoff nur im Serum nachweisbar bei zwei Tieren nach 12 und 24 und nach 36 Stunden und nur einmal nach 12 Stunden. Bei Tier 1 waren die Milchen beider Viertel bakteriologisch positiv, allerdings nicht so bedeutend, daß eine Schädigung der Blut-Milch-Schranke und damit eine höhere Durchlässigkeit zu vermuten war. Nur in der Milch war Hemmstoff vorhanden bei Tier 2 einmal nach 12 Stunden in einem Viertel mit bakteriologisch positivem Befund, bei Tier 3 zweimal nach 12 und 24 Stunden in beiden Vierteln, wobei nur in einem Viertel ein bedeutender Keimgehalt vorlag, bei Tier 1 nur einmal nach 36 Stunden in Spuren. Dieser letzte Befund darf als unspezifisch eingestuft

werden. Hemmstoff in Serum und Milch war nur bei einem Tier nachweisbar nach 12 und 24 Stunden. Die bakteriologischen Milchbefunde beider Viertel waren negativ.

Applikation : 2 x 1 Mio I.E. Procain-Penicillin G +
2 x 1200 mg Neomycinsulfat +
2 x 200 mg Nitrofurazon/ 10 Tiere

Hemmstoffpositiv: 3 Tiere Serum
- Tiere Milch
6 Tiere Serum und Milch

Serum

Tier 1: 12 ++ Stunden
Tier 2: 12 ++, 60 +, 72 + Stunden
Tier 3: 60 +, 72 +, 84 + Stunden

Serum und Milch

Tier 1: Serum 12 ++, 24 ++, 36 ++, 48 +, 96 (+) Stunden
Milch 12 ++, 24 ++, 36 ++, 72 (+),(+), 96 (+) Std.

Tier 2: Serum 12 (+), 60 + Stunden
Milch 12 (+)

Tier 3: Serum 12 ++, 72 ++ Stunden
Milch 12 ++, 24 ++, 36 +, 48 (+), 72 +,+ Stunden

Tier 4: Serum 12 ++, 24 ++, 60 ++ Stunden
Milch 12 +,+, 24 +,+, 60 (+), (+) Stunden

Tier 5: Serum 0 (+), 12 ++, 24 +, 36 ++, 60 ++, 72 ++, 84 ++, 96 + Stunden
Milch 24 (+), 60 +, 72 ++, 84 + Stunden

Tier 6: Serum 60 ++, 72 ++, 84 + Stunden
Milch 12 +, 24 ++, 60 ++, 72 + Stunden

Hemmstoff nur im Serum konnte bei drei Tieren nachgewiesen werden, bei Tier 3 dreimal hintereinander im Abstand von 12 Stunden erst nach der zweiten Medikation, bei den beiden anderen Tieren bereits nach der ersten Behandlung, innerhalb von 12 Stunden bzw. dreimal im Abstand von

drei Stunden. Bei zwei Tieren hatten die Milchen teilweise bedeutende bakteriologische Befunde.

In der Milch allein war Hemmstoff nicht nachweisbar.

Hemmstoff in Serum und Milch konnte bei sechs Tieren nachgewiesen werden. Dabei war bei fünf Tieren bereits 12 Stunden nach der Medikation der Befund positiv, bei einem Tier 12 Stunden nach der zweiten Behandlung. Der Hemmstoffspiegel dauerte von 12 bis 48 Stunden, jeweils nach der ersten bzw. zweiten Behandlung an. Ähnliche Befunde ergaben die Hemmstoffspiegel in der Milch.

In diesen beiden Versuchsgruppen von jeweils 10 Tieren konnte bei insgesamt 15 Tieren Hemmstoff nachgewiesen werden, bei fünf Tieren nur im Serum, bei drei Tieren nur in der Milch - wobei der Befund bei einem Tier als unspezifisch zu werten war - und bei sieben Tieren im Serum und in der Milch. Aus den Befunden ergibt sich, daß ein positives Testergebnis im Serum nicht gleichzeitig auch auf einen Hemmstoffgehalt in der Milch schließen lassen darf. Umgekehrt ist ein positives Milchergebnis nicht notwendigerweise mit einem Hemmstoffgehalt im Serum gleichbedeutend. Und schließlich muß bei Vorliegen eines positiven Serum- und eines positiven Milchtests Hemmstoff nicht notwendigerweise in beiden Versuchsvierteln vorhanden oder auch in gleicher Konzentration in den Vierteln nachweisbar sein.

Die in diesen beiden Versuchsgruppen überprüfte Arzneimittelspezialität ist ein Kombinationspräparat von Penicillin, Neomycin und Nitrofurazon. Es muß deshalb die Frage interessieren, inwieweit das hier für den Hemmstoffnachweis verwendete Agardiffusionsverfahren mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis auf die drei antimikrobiell wirksamen Substanzen anspricht. Für den Nachweis von Penicillin ist dieser Test als zuverlässig anerkannt und auch in der bereits erwähnten Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe zur Überprüfung der Milch auf Hemmstoffgehalt vorgeschrieben. Durch eine zusätzliche Behandlung der zu untersuchenden Milchprobe mit Penicillinase ist außerdem feststellbar, ob der positive Hemmstoffbefund durch Penicillin bedingt war. Für den Nachweis von Neomycin reicht die Empfindlichkeit von Bac. stearothermo-

philus var. calidolactis nicht aus. In der Liste der FDA über die Antibiotikanachweisverfahren ist für Neomycin das Agardiffusionsverfahren mit Staphylococcus epidermidis vorgeschrieben. Der Nachweis von Nitrofurazon dürfte nur schwer oder gar nicht möglich sein, da es zusätzlich zu einer geringen Resorption so rasch unverändert oder in Form von Metaboliten über die Nieren eliminiert wird, daß antibakteriell wirksame Serum- und Gewebskonzentrationen nicht nachzuweisen sind (WALTER u. HEILMEYER, 1969). Das trifft dann auch für die Milch zu. Dementsprechend konnten auch HENNIGSON et al. (1963) nach intravaginaler Nitrofurazonapplikation keinen Hemmstoff in der Milch nachweisen. Der in diesen beiden Versuchsgruppen im Serum und in der Milch nachgewiesene Hemmstoff dürfte demnach nur das im Kombinationspräparat enthaltene Penicillin sein.

Das gleiche Präparat in gleicher intrauteriner Dosierung wurde bisher nur von MAY et al. (1975) hinsichtlich seiner Milchausscheidung an drei Kühen ohne Angabe des uterinen Status im Agardiffusionsverfahren mit Bac. stearothermophilus (KUNDRAT, 1968) überprüft. Hemmstoff im Serum war nicht nachweisbar, in der Milch bis zu 60 Stunden. Einzelwerte wurden nicht angegeben, die graphische Darstellung über den Ausscheidungsverlauf ist offensichtlich das Ergebnis der Mittelwerte aus den zeitlichen Hemmstoffnachweisen der drei Versuchstiere.

Eine bessere Information gibt der Versuch von GEDEK et al. (1975 a) an fünf Kühen, die nach intrauteriner Applikation von 0.8 Mio I.E. Procain-Penicillin G und 800 mg Neomycin durch selektive Nachweismethoden als Agardiffusionen mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis für Penicillin (IDF-Standard 57 für Penicillinnachweis in Milch, 1970. Grenzkonzentration 0.0025 I.E./ml Milch) und Staphylococcus epidermidis für Neomycin (FDA-Anweisung) auf Ausscheidung mit der Milch überprüft wurden. Die ermittelten Penicillinwerte lagen sehr niedrig unter 0.008 I.E./ml Milch bei zwei Kühen bis 24, bei drei Kühen nur bis 12 Stunden. Neomycin war nicht nachzuweisen. Vergleichbar mit den eigenen Untersuchungen sind auch die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises in der Milch von 16 Kühen mit Endometritis

nach intrauterinen Medikationen mit je 1.5 Mio I.E. Procain-Penicillin und 500 mg Neomycin, über die von BALLA et al. (1976) berichtet wird. Sie verwendeten den Brillantschwarz-Reduktionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis. Die Milchen aller Tiere waren hemmstoffnegativ. Das Ergebnis dieser Befunde dürfte die Mitteilungen von ZAADHOF et al. (1975) bestätigen, daß das Vorhandensein von Penicillin bzw. Hemmstoffen in der Milch durch den Brillantschwarz-Reduktionstest weniger sicher angezeigt wird als durch das Agardiffusionsverfahren mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis.

5. SCHLUSSBEMERKUNGEN

Die orale, parenterale, intrauterine oder intramammäre Applikation antimikrobiell wirkender Substanzen, insbesondere von Sulfonamiden und Antibiotika, ist beim Rind aus therapeutischer oder prophylaktischer Indikation nicht vermeidbar. In der Regel ist dadurch, teilweise über eine Passage durch die Blut-Milch-Schranke, eine Kontamination der Milch verbunden. Daraus ergeben sich hygienische, die Gesundheit des Verbrauchers betreffende Belange und bei der Verarbeitung der Milch entstehende volkswirtschaftlich-ökonomische Probleme. Der Gesetzgeber hat dieser Situation, insbesondere auch im Hinblick auf die Ausscheidung von Stoffen mit antibiotischer Wirkung mit der Milch (Hemmstoffe), durch Verordnungen und Gesetze Rechnung getragen, wobei hinsichtlich des Nachweises von Hemmstoffen nur der Brillantschwarz-Reduktionstest oder das Agardiffusionsverfahren mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis als Referenzmethode vorgeschrieben ist. Beide Verfahrensvariationen erfassen mit weniger oder mehr Sicherheit bzw. Grenzkonzentration die Penicilline, sind aber für den Nachweis der anderen gebräuchlichen Antibiotika, vielfach galenisch mit Penicillin kombiniert, weniger geeignet. Das geht aus der hier besprochenen Literatur und den eigenen Versuchen hervor. Die vordringlichste Aufgabe des Gesetzgebers sollte es demnach sein, die im § 35 des Gesetzes zur Gesamtreform des Lebensmittelrechts angekündigte Sammlung von Verfahren zur Probenahme und Untersuchung von Lebensmitteln zu veröffentlichen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

- An 80 Kühen der Rasse Deutsche Schwarzbunte wurden Untersuchungen über den Serumgehalt und das Auftreten von Hemmstoffen in der Milch nach intrauteriner Applikation von Antibiotika durchgeführt.

- Die Behandlung erfolgte einmalig innerhalb von 24 Stunden post partum nach Abgang oder manueller Abnahme der Nachgeburt oder zweimalig nach weiteren 48 Stunden bei jeweils 10 Tieren.

- Als handelsübliche Arzneimittelspezialitäten wurden in folgender Dosierung angewendet

  Aureomycin-Obletten CYANAMID
  1000.0 mg Chlortetracyclin

  Chloromycetin-Boli PARKE-DAVIS
  1000.0 mg Chloramphenicol

  Aureomycin-Suspension 2,5 % CYANAMID
  1000.0 mg Chlortetracyclin

  PNF-Suspension mit Prednisolon THERAPOGEN
  1 Mio I.E. Procain-Penicillin G
  1200 mg Neomycin-Sulfat
  200 mg Nitrofurazon
  20 mg Prednisolon
  200 000 I.E. Vitamin A

- Blut- und Milchproben wurden unmittelbar vor und danach in 12stündigem Abstand bis zu 60 Stunden nach der Behandlung zur Feststellung des Hemmstoffgehaltes entnommen. Die erste Milchprobe diente gleichzeitig der Feststellung des bakteriellen Status.

- Für den Hemmstoffnachweis wurde das Agardiffusionsverfahren mit Blättchen und Bac. stearothermophilus var. calidolactis als Testkeim verwendet.

- Nach der Applikation von 1000.0 mg Chlortetracyclin in Stabform konnte bei sechs von 20 Versuchstieren Hemmstoff nachgewiesen werden, bei vier Tieren nur im Serum, bei zwei Tieren im Serum und in der Milch.
  Nach der Applikation von 1000.0 mg Chloramphenicol in Stabform wurden bei zwei von 20 Versuchstieren Hemmstoffspuren im Serum bzw. in der Milch gefunden. Es handelte sich um unspezifische Reaktionen.
  Nach der Applikation von 1000.0 mg Chlortetracyclin in öliger Suspension konnte bei sechs von 20 Tieren Hemmstoff nachgewiesen werden, bei zwei Tieren im Serum, bei vier Tieren in der Milch. Diese Befunde wurden als unspezifische Reaktionen eingestuft.

  Nach der Applikation der Kombination Procain-Penicillin G (1 Mio I.E.) -Neomycin-Sulfat (1200 mg) -Nitrofurazon (200 mg) war Hemmstoff bei 15 von 20 Versuchstieren nachzuweisen, bei fünf Tieren nur im Serum, bei drei Tieren nur in der Milch und bei sieben Tieren im Serum und in der Milch. Von dieser Wirkstoffkombination dürfte mit dem verwendeten Hemmstofftest nur das Penicillin nachgewiesen worden sein.

- Die gesetzlich für den Nachweis von Stoffen mit antibiotischer Wirkung (Hemmstoffen) in der Milch vorgeschriebenen Verfahren Brillantschwarz-Reduktionstest bzw. Agardiffusionstest mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis ist für die Erfassung anderer Antibiotika als Penicillin unzuverlässig oder ungeeignet.

- Die Veröffentlichung der in § 35 des Gesetzes zur Gesamtreform des Lebensmittelrechts angekündigten Sammlung von Verfahren zur Probenahme und Untersuchung von Lebensmitteln ist dringend geboten.

SUMMARY

- Serum and milk of 80 cows, German black coloured breed, were tested in regard to the presence of inhibitors after intrauterine administration of various antibiotics.

- Cows were treated in groups of 10 animals once within 24 hours post partum after lost or removal of afterbirth respectively twice after 48 hours.

- Following dosages of drugs usual in trade were applicated intrauterine

  Aureomycin - oblets CYANAMID
  1000.0 mg Chlortetracycline

  Chloromycetin - boli PARKE DAVIS
  1000.0 mg Chloramphenicol

  Aureomycin - suspension 2.5 % CYANAMID
  1000.0 mg Chlortetracycline

  PNF - suspension with prednisolone THERAPOGEN
  1 Mio I.E. Procaine Penicillin G
  1200 mg Neomycinsulfat
  200 mg Nitrofurazon
  20 mg Prednisolone
  200 000 I.E. Vitamin A

- Samples of blood and milk were collected immediately before treatment and in 12 hour-intervals until 60 hours after therapy. First milk samples were bacteriologically tested.

- For detection of inhibitors in serum and milk the disk assay method with Bac. stearothermophilus var. calidolactis was used. After application of 1000.0 mg Chlortetracycline as oblets in 6 of 20 cows inhibitory substances were found, in 6 cows only in serum, in 2 cows in serum and milk.

After application of 1000.0 mg Chloramphenicol as boli in 2 of 20 cows only traces of inhibitors were detected in serum or milk. These reactions were non-specific.
After application of 1000.0 mg Chlortetracycline in oily suspension inhibitors were detected in 6 of 20 cows, in 2 cows in serum, in 4 cows in milk. These reactions were non-specific.

After application of the combination Procaine Penicillin G (1 Mio I.E.) -Neomycinsulfat (1200 mg) -Nitrofurazon (200 mg) inhibitors were detected in 15 of 20 cows, in 5 cows only in serum, in 3 cows only in milk and in 7 cows in serum and milk. It is suggested, that from this combined drug only penicillin was detected as inhibitor.

- The techniques, ordered by law, brilliant black reduction or disk assay with Bac. stearothermophilus var. calidolactis, are not sufficient to detect other antibiotics in milk samples than penicillin.

- The schedule of methods for collection of samples and examination of food, announced in § 35 of the new German food law, should be published soon.

7. LITERATUROBERSICHT

- , - (1931) Erste Verordnung des Reichsministers für Ernährung und Landwirtschaft und des Reichsministers des Inneren zur Ausführung des Milchgesetzes vom 15. Mai 1931. Reichsgesetzblatt Teil I, 150

- , - (1973) Verordnung über gesundheitliche Anforderungen an Rohmilch und daraus hergestellte Erzeugnisse, die von Milcherzeugern unmittelbar an Verbraucher abgegeben werden (Hygieneverordnung für Milch-ab-Hof-Abgabe). Bundesgesetzblatt Teil I, 477

- , - (1973) Verordnung zur Änderung der Ausführungsbestimmungen A über die Untersuchung und gesundheitspolizeiliche Behandlung der Schlachttiere und des Fleisches bei Schlachtungen im Inland. Bundesgesetzblatt Teil I, 18

- , - (1974) Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Bundesgesetzblatt Teil I, 1245

- , - (1974) Gesetz zur Neuordnung und Bereinigung des Rechts im Verkehr mit Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen (Gesetz zur Gesamtreform des Lebensmittelrechts). Bundesgesetzblatt Teil I, 1945

ARRET, B. u. A. KIRSHBAUM (1959)
A rapid disc assay method for detecting penicillin in milk. J. Milk Food Technol. 22, 329-331

BALLA, W., M. HOOG, H. FRIESS u. W.-D. MÖLLER (1976)
Über den Antibiotikaeinsatz bei der Uterusbehandlung des Rindes und die Ergebnisse der Überprüfung der Milch mit dem Brillantschwarz-Reduktionstest auf Hemmstoffe. Tierärztl. Umschau 31, 303-307

BEER, U. (1973)
Intrauterine Behandlungsversuche mit Criseometrin-Obletten (Farmitalia) bei Nachgeburtsverhaltungen des Rindes und Untersuchungen über den möglichen Übergang der antibiotischen Wirkstoffe aus dem Uterus in den Blutkreislauf und in die Milch. Vet. med. Diss., FU Berlin

BIERSCHWAL, C.J., H.E. DALE u. A.W. UREN (1955)
The absorption of Sulfamethazine by the bovine uterus. J. Am. vet. med. Ass. 126, 398-399

BIVETTI, A. u. M. BERCHTOLD (1974)
Ausscheidung von Hemmstoffen in der Milch nach intrauteriner Applikation von Antibiotika. Schweizer Arch. Tierheilk. 116, 593-601

BRATTON, A.C. u. E.K. MARSHALL (1938)
A new coupling compound for sulfanilamide determination. J. Biol. Chem., Baltimore 128, 537-550

CANNON, R.Y., G.E. HAWKINS u. A.M. WIGGINS (1962)
Duration of secretion of bacteriostatic drugs in milk.
I. Penicillin, following oral and parenteral administration.
J. Dairy Sci. 45, 769-773

DIERNHOFER, K. (1955/1956)
Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie.
Wien. tierärztl. Mschr. 42, 775-782
43, 13-25

FELLIG, J. (1971)
Determination of sulfadimethoxine in milk at the 0.01 ppm level.
Hoffmann La Roche Inc., Mitley, N.J., Nov. 30

GEDEK, W., S. FASTNER u. O. GÜNZLER (1975 a)
Antibiotika-Milchspiegelbestimmungen beim Rind nach intrauteriner Verabreichung handelsüblicher Pharmaka.
Tierärztl. Umsch. 30, 223-227

GEDEK, W., P. MATZKE, S. FASTNER u. W. HOLLWICH (1975 b)
Rückstände in Milch, Blutserum und Harn nach intrauteriner Verabreichung von Antibiotikahandelspräparaten an Puerperal-Kühe.
Tierärztl. Umsch. 30, 504-508

GODGLÜCK, G. u. E. SIEWERT (1970)
Zur Beurteilung von Rückständen in Lebensmitteln tierischer Herkunft.
Bundesgesundheitsblatt 13, 329-333

GÖTZE, R. (1942)
Die Sulfonamide in der Buiatrik und in der Geburtshilfe.
Dt. tierärztl. Wschr. 50, 314-316

GROVE, D.C. u. W.A. RANDALL (1955)
Assay methods of antibiotics - a laboratory manual.
Medical Enzyclopaedia, Inc., 30 East 60th, New York 22, New York

HAMANN, J., A. TOLLE, A. BLOTHGEN u. W. HEESCHEN (1975)
Untersuchungen über Nachweis, Isolierung und Identifizierung von Antibiotikarückständen in der Milch. 2. Mitteilung: Chloramphenicol.
Milchwissenschaft 30, 68-75

HENNIGSON, R.W. (1961)
Furacin residues in milk.
J. Dairy Sci. 44, 1765-1766

HENNIGSON, R.W., V. HURST, S.T. MOORE u. J.W. KELLY (1963)
Effect of intrauterine infusion of Penicillin and Furacin and vaginal deposition of Furacin on chemical residue levels.
J. Dairy Sci. 46, 195-196

INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION (1970)
Detection of milk by a disk assay technique.
Intern. Standard FIL - IDF 57

KENDRICK, J.W. u. A.C. PIER (1960)
Antibiotic level in milk following intrauterine infusion.
Calif. Vet. 13, 27-28

KIRSHBAUM, A., B. ARRET, J. KRAMER, J. WILMER u. D.C. GROVE (1960)
Tentative methods for the determination of antibiotics in milk and other dairy products.
Food and Drug Administration, Washington, D.C. Rev. February

KRAMER, J., G.G. CARTER, B. ARRET, J. WILMER, W.W. WRIGHT u. A. KIRSHBAUM (1968)
Antibiotic residues in milk, dairy products and animal tissues: Methods, reports and protocolls Part I. Assay methods for antibiotics in milk, dairy products and animal tissues. National center for antibiotics and insulin analysis. Department of health, education and welfare. Food and Drug Administration, Washington, D.C. 20204

KUNDRAT, W. (1968)
Methoden zur Bestimmung von Antibiotika-Rückständen in tierischen Produkten. Z. Anal. Chem. 243, 624-630

LIVONI, P., P. HADELUNG, J. PEDERSEN u. J. WESTH (1950)
Forsatte syrmingsforsøg med maelk fra penicillinbehandlede køer. Nord. Vet. Med. 2, 591-603

MAECK, K. (1969)
Zum Hemmstoffnachweis in Milch unter Verwendung von Joghurt-Säuerungsverfahren und von Brillantschwarz-Reduktionstesten mit Bac. stearothermophilus var. calidolactis. Vet. med. Diss., Hannover

MAURER-SCHWEIZER, H. (1973)
Die Ausscheidung einiger Chmeotherapeutika in der Milch von Kühen nach praxisüblicher, parenteraler Behandlung aus geburtshilflicher und gynäkologischer Indikation. Vet. med. Diss., München

MAY, J., Th. SEEWALD u. R. STEGER (1975)
Rückstände in der Milch nach intramammärer und intrauteriner Applikation chemotherapeutischer Kombinationspräparate beim Rind. Tierärztl. Umsch. 30, 228-231

MEMMEL, A., G. PSCHORN u. K. SAALFELD (1975)
Untersuchungen über Chlortetracyclinrückstände in der Milch nach intrauteriner Applikation von Aureomycin-Obletten (Cyanamid). Tierärztl. Umsch. 30, 292-293

MIETH, K. u. I. WILKE (1966)
Antibiotikanachweis in Kuhmilch nach parenteraler Verabreichung. Mh. Vet.Med. 21, 952-958

MILLER, G.E. u. G. ROUSE (1970)
Passage of drugs from the bovine uterus into blood, milk and urine. J. Dairy Sci. 53, 652

ORAM, J.D. u. B. REITER (1968)
Inhibition of Bacteria by Lactoferrin and other ironchelating agents. Biochem.Biophys. Acta 170, 351-365

PAAR, G.E., R.Y. CANNON u. G.E. HAWKINS (1964)
Secretion of sulfonamides in milk following intramammary, oral and parenteral administration. J. Dairy Sci. 47, 251-253

PILLOUD, M. (1973)
Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of Chloramphenicol in cattle and horses. Res. vet. Sci. 15, 231-235

PREHL, W. (1956) Penicillin-Blutspiegelbestimmung mittels Diffusionsplatte nach intramuskulärer und intrauteriner Applikation von Depot-Penicillin beim Rind. Vet. med. Diss., Leipzig

PROUTY, C.C. (1961) Further observations of Penicillin levels in milk following intramuscular and intrauterine administration. J. Milk Food Technol. 24, 356-357

RASMUSSEN, F. (1966) Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. Carl Fr. Mortensen, Copenhagen

RENNER, E. (1974) Milch und Milchprodukte in der Ernährung des Menschen. Arbeitsgemeinschaft für das Milchwirtschaftliche Fachbuch. Volkswirtschaftlicher Verlag, Kempten. Verlag Th. Mann, Hildesheim

RETTINGER, H. (1955) Beitrag zur intrauterinen Behandlung puerperaler Störungen, insbesondere der Retentio secundinarum beim Rind mit Aureomycin. Vet. med. Diss., München

REUSSE, U. (1961) Ober die Ausscheidung von Arzneimitteln mit der Milch und die Dauer der Ausscheidung. Dt. tierärztl. Wschr. 68, 183-186 u. 240-243

RIGHTER, H.F., H.D. MERCER u. G.G. CARTER (1975) Absorption of antibacterial agents by the bovine involuting uterus. Can. vet. J. 16, 10-15

SCHIRMER, J. (1957) Blutspiegelbestimmungen an Schlachtkühen nach intrauteriner Applikation von Terramycin unter Berücksichtigung verschiedener Lösungsmittel und Konzentrationen. Vet. med. Diss., Leipzig

SEGUIN, B.E., D.A. MORROW u. W.D. OXENDER (1974) Intrauterine therapy in the cow. J.Am.vet.med. Ass. 164, 609-612

SENFT, B. u. F. KLOBASA (1973) Untersuchungen über die Konzentration an Lactoferrin in Kolostralmilch und reifer Milch von Kühen. Milchwissenschaft 28, 750-752

SETTERGREN, I. u. L. THORÉN (1966) Koncentrationen av penicillin och streptomycin i serum, mjölk och urin efter intrauterin tillförsel. 5. Kongr. Nord. Tierärztevereinigung f. Sexualphysiologie und Sexualpathol., Stockholm, 210-216

SILVERMANN, G.J. u. F.V. KOSIKOWSKI (1952) Systematic testing of inhibitory substances in milk. J. Milk Food Technol. 15, 120-124

SIMEZKIJ, O.A. (1972) Die Milch und die Anwendung von Antibiotika in der Gebärmutter. Trudy VNIIVS, Moskau 41, 71-73

SINELL, H.-J. (1966) — Bestandteile der Milch. in: LERCHE, M., Lehrbuch der tierärztlichen Milchüberwachung. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

TOLLE, A., H. ZEIDLER, W. HEESCHEN, J. KRAACK u. J. REICHMUTH (1968) — Untersuchungen über somatische Zellen, saprophytäre Keime und antibiotisch wirksame Hemmstoffe in der Rohmilch aus 12 Einzugsgebieten der BRD. Kieler milchw. Forsch Ber. 20, 343-394

TOLLE, A., W. HEESCHEN, J. REICHMUTH u. H. KIND (1971) — Trinkmilch in der Bundesrepublik Deutschland: Ihr bakteriologischer, biochemischer und rückstandsanalytischer Status. Milchwissenschaft 26, 401-410

UHLIG, A. (1973) — Die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten mit der Milch nach intrauteriner Verabreichung beim Rind. Vet. med. Diss., München

WALTER, A.M. u. L. HEILMEYER (1969) — Antibiotika-Fibel. 3. Auflage Verlag Georg Thieme, Stuttgart

ZAADHOF, K.-J., C.A. LINDFELD u. J. FLASSHOFF (1975) — Erhebungen über das Vorkommen von Hemmstoffen in der Anlieferungsmilch. Dt. tierärztl. Wschr. 82, 70-73

ZIV, G. u. F.G. SULMAN (1973) — Permeability of the mammary gland to large antibiotic molecules. Zentbl. Vet. Med. A 20, 388-394

Herrn Professor Dr. Heidrich danke ich für die Überlassung des Themas, die Beratung bei der Auswertung der Versuche und die redaktionellen Hilfen.

Herrn Dr. Merck und der medizinisch-technischen Assistentin Frau M. Schneider danke ich für die Unterstützung bei den labordiagnostischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Name	:	Fiebiger
Vorname	:	Ingo
Geboren	:	15. September 1943 in Pollnow/Pommern
Eltern	:	Dr. Eduard Fiebiger, Tierarzt, Ingeborg Fiebiger geb. Wille
Beruflicher Werdegang	:	1964 Abitur am Schubart-Gymnasium in Aalen/Württ.
		1964 - 1969 Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
		1969 Staatsexamen und Bestallung als Tierarzt
		1967 - 1973 Wiss. Mitarbeiter an der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde und der Tierärztlichen Ambulanz, Berlin
		1973 - 1975 Schlachthoftätigkeit, Berlin
		1976 Assistent, Praxis Dr. Fiebiger, Bopfingen